

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

DES VACCINATIONS ANTITYPHIQUES

par E. METCHNIKOFF et A. BESREDKA

(TROISIÈME MÉMOIRE)

Le problème des vaccinations antityphiques, si vivement discuté dans la presse médicale, reste toujours à l'ordre du jour et réclame notre attention d'une manière toute particulière. Parmi les nombreux vaccins proposés par différents auteurs, quel est celui auquel il faut s'adresser de préférence?

Vu la rapidité avec laquelle évoluent les épidémies de fièvre typhoïde, il est évident qu'il y a intérêt à acquérir l'immunité dans le moins de temps possible. Or, parmi les vaccins que l'on emploie couramment, il y en a qui exigent une préparation de quatre à cinq semaines, à côté d'autres qui nécessitent deux injections seulement, séparées par un intervalle de six à sept jours.

L'effet bienfaisant de la plupart des vaccins est appuyé surtout sur des statistiques, tendant à montrer que chez les vaccinés il y a diminution de la morbidité et de la mortalité. Rien n'est plus difficile cependant que de dresser des statistiques présentant des garanties suffisantes pour pouvoir en tirer des conclusions rigoureuses. Nous avons eu l'occasion d'en avoir la preuve au cours de nos propres essais de vaccination.

Il nous a été donné d'employer le virus-vaccin sensibilisé de Besredka, chez des militaires à l'étranger. Or, il s'est trouvé que, parmi ces militaires, il y en a eu un qui a contracté la fièvre typhoïde malgré la vaccination et qui en est mort. Quand

la nouvelle nous a été rapportée, on nous fit la recommandation la plus expresse de ne pas l'ébruiter, afin d'éviter tout désagrément.

Dans la plupart des cas, les vaccinations antityphiques portent sur l'élément militaire. Nous aimons à croire que des préoccupations semblables à celles dont nous venons de signaler un exemple, ne sont jamais intervenues dans l'établissement des statistiques. Toutefois, remarquons que la plupart des statistiques donnent des chiffres globaux des vaccinés et des non vaccinés, mais on y chercherait vainement des détails relatifs au diagnostic ou aux dates des vaccinations. Du reste, le diagnostic, comme nous avons eu l'occasion de nous en assurer nous-mêmes, subit quelquefois des contre-coups de la cause que l'on veut plaider. Quant aux rares statistiques qui renferment beaucoup de détails, on y trouve souvent des faits qui ne cadrent pas bien avec les conclusions.

Ainsi, au Maroc (1), les cas de fièvre typhoïde parmi les non vaccinés ont été comptés non pas à partir du moment où les vaccinations ont été terminées, comme c'est la règle en toute bonne statistique, mais à partir du début de la campagne vaccinale, c'est-à-dire à partir du mois d'août. Or, ces vaccinations ont été pratiquées pendant le mois d'août, quand l'épidémie était à son apogée. Les « vaccinés » n'ont fait leur apparition dans les statistiques qu'au mois de septembre, c'est-à-dire lorsque l'épidémie était déjà sur son déclin et que parmi les sujets non vaccinés il ne s'est presque plus produit de maladie. En octobre, la fièvre typhoïde cessa tout à fait.

Etant donné que la vaccination par les bacilles tués exige un mois environ, voici ce qui se produit dans la plupart des cas. On commence les vaccinations au moment où l'épidémie bat son plein. Les autorités émues prennent aussitôt des mesures énergiques, capables à elles seules d'enrayer le fléau. Pendant le mois que durent les vaccinations, l'épidémie décroît et cela indépendamment de ces dernières. Le mois suivant, quand le cycle des injections vaccinales est terminé, on constate qu'il n'y a plus ou presque plus de cas de fièvre typhoïde même parmi les non vaccinés.

« Ce n'a pas été l'une des moindres surprises des médecins

(1) *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 5 décembre 1911.

et des habitants », lisons-nous dans un rapport, « que de voir la fièvre typhoïde s'arrêter brusquement et définitivement dans la ville, dès que la troisième injection a été pratiquée à 400 des habitants. C'est qu'en effet, toute la partie réceptive de la population ayant été immunisée, *l'épidémie n'a plus trouvé d'aliment à son extension* (1). »

Cet arrêt brusque et surtout définitif de l'épidémie ne réside-t-il pas plutôt dans la durée de la période vaccinale? Celle-ci est, comme nous le savons, bien longue et, au moment où les sujets sont considérés comme dûment vaccinés, l'épidémie a eu le temps de toucher à son terme naturel.

La difficulté qu'il y a de se faire une idée juste de l'effet des vaccinations s'accroît du fait que l'on manque de documents précis et suffisants. Les meilleurs que nous ayons pu trouver à ce sujet sont ceux relatifs aux vaccinations pratiquées dans le Sud-Ouest africain allemand.

Or, quand on étudie avec soin les documents officiels, on est frappé des réserves que l'on y trouve à chaque instant. Ainsi le Dr Kuhn, médecin en chef des troupes allemandes, dit (2) que « les documents que l'on possède ne permettent pas de se faire une idée définitive de la valeur des vaccinations » ; que « si les vaccinations en masse ont contribué à la rétrocession de la fièvre typhoïde, on ne saurait pas exclure le rôle joué par d'autres facteurs » ; et, dans le même ordre d'idées, il résume son rapport en disant que « la diminution de la morbidité parmi les vaccinés ne saurait pas s'expliquer uniquement par les vaccinations, mais encore par la diminution de réceptivité qui fut constatée aussi parmi les non vaccinés ». Il conclut de l'ensemble des observations que « celles-ci sont de nature à encourager de nouvelles études dans les instituts scientifiques ».

Dans un autre rapport publié par les soins du Ministère de la Guerre prussien (3), nous lisons, en guise de conclusion générale, ceci : « Le procédé de Pfeiffer-Kolle, pour pouvoir se généraliser, a besoin d'être perfectionné..... Ce procédé est de

(1) *Ibid.*, séance du 20 mai 1913.

(2) *Deutsche Militärärztliche Zeitschrift*, p. 312, 20 avril 1907.

(3) *Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitäts-wesens*; Berlin, 1908; éd. Aug. Hirschwald.

nature à trouver pour le moment peu d'application dans l'armée, aussi bien en temps de guerre qu'en temps de paix. »

D'ailleurs, si les Allemands s'étaient si bien trouvés des vaccinations antityphiques, comme cela a été si souvent répété dans la presse, ils se seraient empressés de les pratiquer chez eux, en Allemagne, notamment dans le Sud-Ouest si éprouvé par la fièvre typhoïde. Or, depuis l'expérience de 1905, ils n'ont jamais cherché à la recommencer.

En quête de renseignements sur les vaccinations pratiquées en France et dans les colonies, nous nous sommes souvent heurtés à des difficultés dues à la défense de communiquer des renseignements relatifs aux vaccinés. N'ayant donc à notre disposition que des statistiques insuffisantes et peu précises, nous nous sommes attachés aux recherches expérimentales, comptant y trouver la base nécessaire pour la pratique des vaccinations chez l'homme.

*
* *

Le cas de fièvre typhoïde mortelle, mentionné plus haut et survenu chez un individu injecté avec du virus-vaccin sensibilisé, nous a suggéré l'idée que cet échec pouvait tenir à l'insuffisance de la dose de vaccin employée; le problème qui s'est ainsi posé devant nous, était d'étudier l'importance de la posologie en matière de vaccination.

En prenant comme point de départ le nombre de microbes que l'on a l'habitude d'injecter à l'homme (500 à 4.000 millions), nous avons injecté à deux chimpanzés, de 6 à 7 kilogrammes, des doses de virus à peu près équivalentes à leur poids, c'est-à-dire 50 à 150 millions de microbes. Huit jours après, il leur a été injecté une dose double de microbes.

Le jour de l'épreuve, on leur a adjoint un troisième chimpanzé, à titre de témoin.

1912. 7 octobre. — *Thérèse* reçoit sous la peau 50 millions de bacilles sensibilisés (1/1000 de culture sur gélose).

14 octobre. — *Denis* reçoit sous la peau 150 millions de bacilles sensibilisés (3/1000 de culture sur gélose).

24 octobre. — *Thérèse*, 100 millions de bacilles sensibilisés.

Denis, 300 millions de bacilles sensibilisés.

30 octobre. — *Thérèse*, *Denis* et un chimpanzé témoin, *Marie*, sont badi-geonnés, à l'intérieur de la bouche, avec deux pinceaux dont un a été trempé dans une émulsion de bacilles typhiques (origines Adolphe, Constance, Ida, Okhubo) et l'autre, dans une émulsion de matières typhiques.

8 novembre. — Les singes ne montrant pas de réaction, on répète le badi-geonnage dans les mêmes conditions.

L'histoire ultérieure de ces trois chimpanzés ressort de l'examen de trois courbes ci-jointes.

L'histoire (courbes 1, 2, 3) de ces chimpanzés nous apprend ceci :

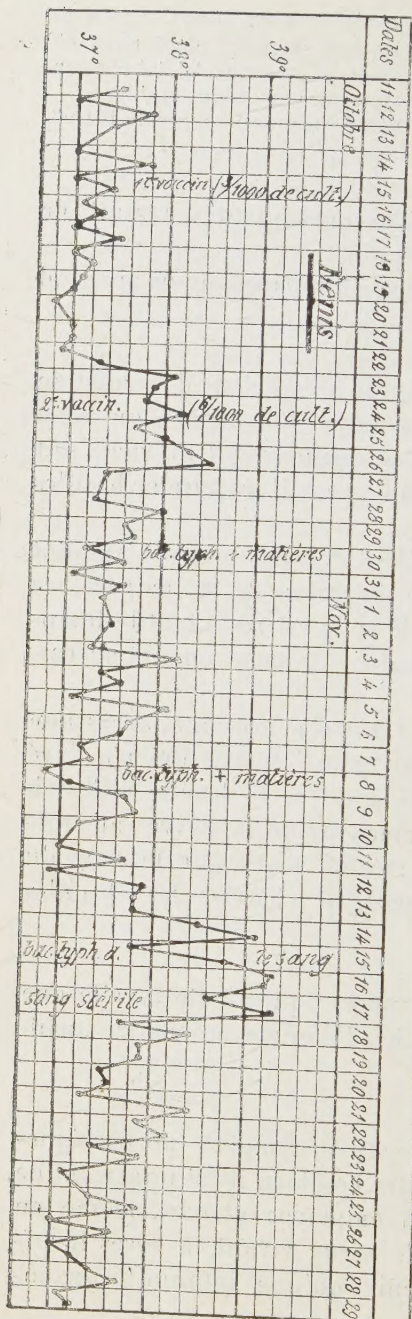
Le témoin (*Marie*) a présenté, après une période d'incubation de cinq jours, une ascension thermique (39 degrés) qui s'est maintenue pendant onze jours; l'ensemencement du sang, fait à trois reprises différentes, a donné une culture pure de bacilles typhiques.

Un des chimpanzés vaccinés (*Thérèse*) a eu, presque aussitôt après l'injection du virus, une élévation de la température pendant neuf jours; seulement, le sang est resté tout le temps stérile, comme l'ont montré quatre ensemencements successifs.

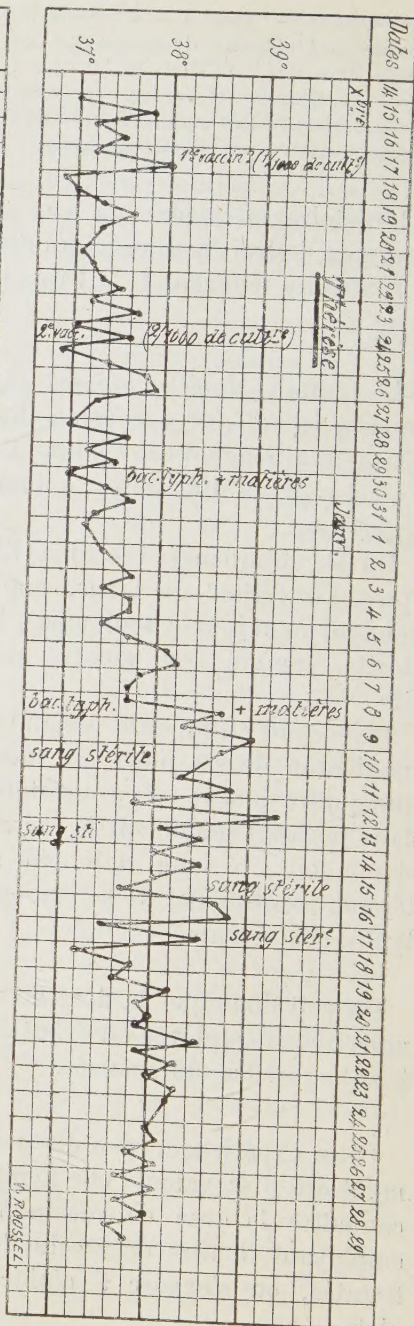
Le second chimpanzé vacciné (*Denis*) a présenté, après une incubation de six jours, un mouvement fébrile qui n'a duré que quatre jours; on a constaté chez lui le bacille d'Eberth dans le sang, seulement le premier jour de la fièvre; au troisième jour, le sang était déjà stérile, alors que le sang du témoin continuait, à ce moment, à charrier les bacilles typhiques vivants.

On voit donc que la dose de vaccin équivalente à celle que nous avons employée au début chez l'homme, se montre insuffisante chez les chimpanzés.

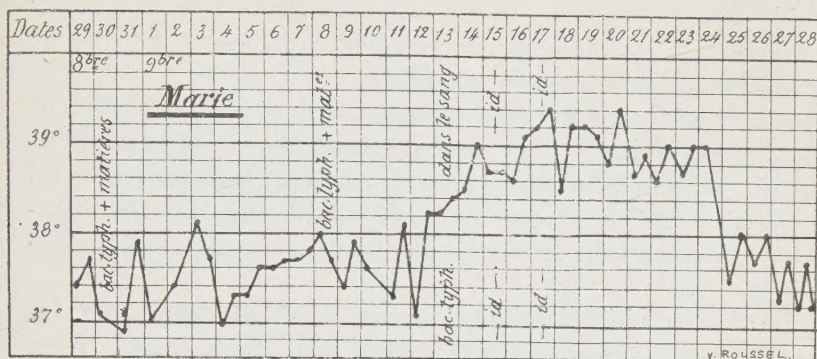
Cette expérience, bien que négative, comporte un enseignement qui a sa valeur; elle montre combien il est important de connaître la dose de vaccin à employer et que, même en employant, à titre de vaccin, le virus vivant, à doses insuffisantes, on s'expose à n'obtenir qu'une immunité incomplète.



COURBE 2.



COURBE 1.



COURBE 3.

L'expérience à laquelle nous passons maintenant, avait pour objet de nous renseigner sur les points suivants : quel est le sort du virus sensibilisé que l'on introduit sous la peau du chimpanzé ? Reste-t-il localisé au niveau de l'injection ? Si oui, pendant combien de temps ? N'y a-t-il pas, à un moment donné, apparition de bacilles typhiques dans le sang ? Les bacilles sont-ils éliminés par les urines ou par les selles ? Enfin la vaccination, pratiquée avec des doses suffisantes de virus sensibilisé, met-elle sûrement à l'abri de la fièvre typhoïde, si sévère que soit l'infection ?

Rien n'est plus facile que de suivre le sort des bacilles introduits sous la peau : on n'a qu'à prélever, au jour le jour, au moyen de tubes effilés, l'exsudat sous-cutané, en ensemercer une partie et en examiner l'autre sur frottis.

Afin de donner à cette expérience le plus de valeur possible, nous avons pris trois chimpanzés et nous leur avons injecté des doses massives, jusqu'à 1/4 et même 1/2 de culture sur gélose de bacilles sensibilisés.

En ponctionnant le tissu sous-cutané tous les jours, nous avons pu constater des bacilles vivants dans l'exsudat jusqu'au cinquième jour ; de plus, il y a une phagocytose intense, laquelle s'est établie, d'ailleurs, aussitôt après l'inoculation, environ cinq heures après.

L'ensemencement de selles de ces trois chimpanzés, pratiqué presque tous les jours pendant toute la durée de l'expérience

(du 10 mai au 28 juin), l'ensemencement des urines, fait chaque fois que l'on parvenait à en récolter, n'a jamais permis de révéler la moindre colonie suspecte.

Il en a été de même pour le sang : malgré l'absence de tout mouvement fébrile, nous avons saigné néanmoins les chimpanzés de temps à autre, dans l'attente de surprendre, à un moment donné, le passage de bacilles typhiques dans la circulation ; mais, à tous les ensemencements, le sang est demeuré stérile.

De l'ensemble de ces expériences il résulte donc que les bacilles typhiques sensibilisés vivants, introduits dans le tissu sous-cutané, même à doses massives, demeurent localisés au niveau de l'injection ; ils y conservent leur vitalité pendant plusieurs jours, ne pénètrent pas dans le sang, ne passent ni dans les selles, ni dans les urines ; ces bacilles sont donc détruits sur place. En d'autres termes, les animaux vaccinés par le virus sensibilisé vivant ne deviennent jamais porteurs de bacilles typhiques.

Voilà pour ce qui concerne le sort du virus-vaccin sensibilisé dans l'économie et son innocuité au point de vue de la propagation de l'infection.

*
* *

Il restait à s'assurer, une fois de plus, des qualités immunisantes de ce virus-vaccin. A cet effet, nous avons profité des trois chimpanzés dont il vient d'être question, et après les avoir vaccinés, nous leur avons administré à tous les trois, ainsi qu'à un quatrième chimpanzé témoin, du virus typhique par la bouche. Voici, brièvement, leur histoire avec les courbes (Courbes 4).

1912. 10 mai. — *Adrienne* reçoit, la première fois, 1/2 culture sur gélose de bacilles typhiques vivants sensibilisés sous la peau.

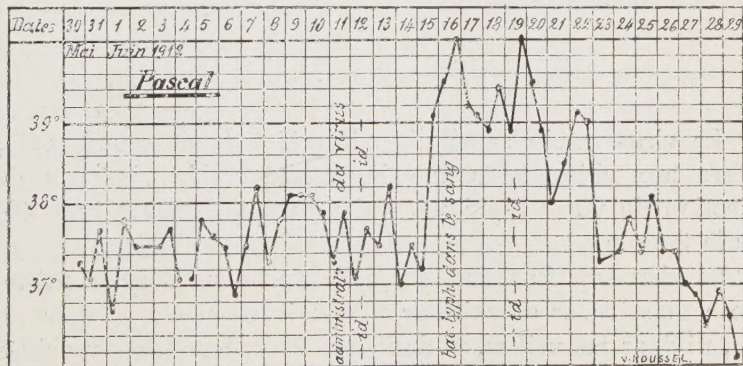
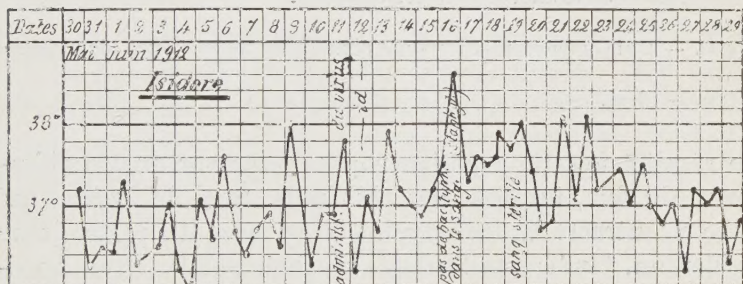
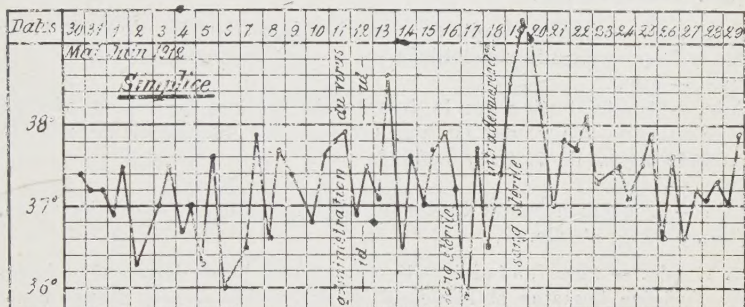
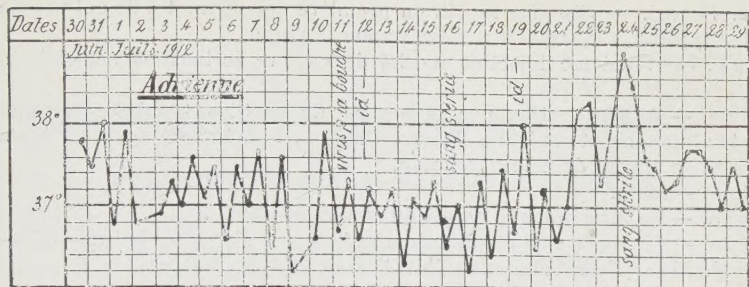
25 mai. — Deuxième injection de 1/4 de culture de bacilles sensibilisés vivants.

11 juin. — Administration par la bouche de bacilles typhiques vivants d'origine humaine et simienne (Pierre, Okhubo, Ida, Emma) et de matière d'un malade atteint de fièvre typhoïde.

12 juin. — Même administration.

16 juin. — L'ensemencement du sang prélevé au pli du coude reste stérile.

19 juin. — Sang stérile.



COURBES 4.

1912. 10 mai. — *Simplex* reçoit, en première injection, 1/4 de culture de bacilles typhiques vivants sensibilisés sous la peau.

25 mai. — Deuxième injection de 1/4 de culture de bacilles sensibilisés vivants.

11 juin. — Administration par la bouche de bacilles typhiques vivants d'origine humaine et simienne (Pierre, Okhubo, Ida, Emma) et de matières d'un malade atteint de fièvre typhoïde.

12 juin. — Idem.

16 juin. — Le sang prélevé au pli du coude est stérile.

18 juin. — Un abcès costal s'étant déclaré chez le singe, on fait une intradermoréaction qui provoque une élévation de la température.

19 juin. — Sang stérile.

1912. 17 mai. — *Isidore* reçoit, en première injection, 1/4 de culture de bacilles typhiques vivants sensibilisés.

25 mai. — Idem.

11 juin. — Administration par la bouche de bacilles typhiques vivants d'origine humaine et simienne (Pierre, Okhubo, Ida, Emma) et de matière d'un malade atteint de fièvre typhoïde.

12 juin. — Idem.

16 juin. — L'ensemencement du sang donne une culture de staphylocoques.

19 juin. — Sang stérile.

1912. 11 juin. — *Pascal*, administration par la bouche de bacilles typhiques vivants d'origine humaine et simienne (Pierre, Okhubo, Ida, Emma) et de matières d'un malade atteint de fièvre typhoïde.

12 juin. — Idem.

16 juin. — L'ensemencement du sang donne une culture pure de bacilles d'Eberth.

19 juin. — Idem.

Le résultat de cette expérience qui a porté sur quatre chimpanzés à la fois, fut donc des plus nets. Seul le chimpanzé témoin a contracté la fièvre typhoïde au bout de quatre jours d'incubation, tandis que les trois vaccinés par le virus sensibilisé sont demeurés définitivement indemnes.

CONCLUSIONS.

1° Le virus-vaccin sensibilisé, injecté à la dose suffisante, confère aux chimpanzés une immunité solide vis-à-vis de l'injection du virus typhique, qui provoque la fièvre typhoïde chez le témoin.

2° Le virus-vaccin sensibilisé, introduit sous la peau, même à dose massive, se détruit sur place; il ne passe ni dans le sang, ni dans les urines, ni dans les selles; les sujets vaccinés ne peuvent donc pas devenir porteurs de bacilles typhiques.

DEUX ANS DE VACCINATION ANTITYPHIQUE AVEC DU VIRUS SENSIBILISÉ VIVANT

par A. BESREDKA

Il y a deux ans, — exactement le 7 juin 1911, — après de longues hésitations, nous pratiquâmes la première vaccination antityphique, chez l'homme, en nous servant des bacilles d'Eberth vivants (1).

Nous injectâmes sous la peau de la cuisse d'une femme de quarante ans, 1/100 de culture de gélose, soit environ 500 millions de bacilles. Pendant les trois jours qui ont suivi l'injection, la malade a présenté une plaque érythémateuse, large comme une pièce de cinq francs, un peu douloureuse à la palpation.

Pendant trois semaines, on prit sa température matin et soir ; on l'observait avec la plus grande minutie et non sans quelque inquiétude. Sa température resta normale, et son état général ne laissa rien à désirer. Les dernières nouvelles, datant du mois de mai 1913, persistent à être excellentes.

Enhardi par ce premier essai, nous injectâmes le 15 juillet 1911, à une femme de trente-trois ans, sous la peau de la cuisse, un milliard environ de bacilles d'Eberth vivants, c'est-à-dire une dose double de la précédente. Le lendemain, la malade a présenté de la rougeur diffuse au niveau de la piqûre et une légère sensation de douleur au toucher. Au quatrième jour, il ne resta pas trace de l'injection (2). La température, prise matin et soir, pendant trois semaines, ne révéla rien d'anormal. Cette personne, que nous voyons depuis tous les jours, continue à jouir d'une bonne santé.

Ayant ainsi constaté l'innocuité du virus sensibilisé sur deux personnes, nous nous sommes cru autorisé à étendre notre

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, p. 880, 1911.

(2) *Ibid.*, p. 881, 1911.

champ d'observations. Nous savions que, à l'asile de la Maison-Blanche, le corps médical était fortement préoccupé de voir tous les ans éclater une épidémie de fièvre typhoïde sans qu'il pût en saisir l'origine. Nous nous sommes adressé au docteur Lwoff, un des médecins en chef de l'asile, en lui offrant de vacciner une partie de ses malades. Très gracieusement, il a mis à notre disposition quarante-quatre personnes. Nous avons chargé un de nos travailleurs, M. Broughton-Alcock, de faire les injections et d'en surveiller les effets sous la direction du médecin en chef.

La dose de vaccin à injecter n'étant pas encore fixée, les malades ont été divisés en trois lots : quatorze ont reçu 3 cent. cubes de vaccin ($1 + 2$) en deux fois, à huit jours d'intervalle; dix ont reçu 4 cent. cubes de vaccin ($1 + 3$), et vingt ont reçu 5 cent. cubes ($2 + 3$). Les réactions constatées chez ces malades ont été, comme il résulte de la note publiée par M. Broughton-Alcock (1), sensiblement les mêmes que celles que nous avons observées nous-même chez les deux premiers vaccinés. Dans son rapport au Préfet de la Seine, M. Lwoff, en parlant de ces premiers essais de vaccination, faits dans son service, dit que « la réaction a été presque nulle, même à doses supérieures à la moyenne nécessaire, et que cette vaccination pouvait se faire sans danger aucun (2) ».

Quelque temps après, il éclate une épidémie de fièvre typhoïde à Bressuire, dans le département de Deux-Sèvres. Le docteur Cadeau, de Bressuire, au courant des expériences sur les chimpanzés et des essais dans l'asile, vint à Paris nous demander du vaccin. En l'espace de quelques jours, il vaccina vingt-cinq personnes, dont huit enfants. Voici ce qu'il a publié dernièrement à ce sujet dans un journal de médecine (3) :

« Le vaccin de Besredka ne donne, presque toujours, qu'une réaction minime, sans adénite concomitante. Lors de la récente épidémie de fièvre typhoïde qui a sévi à Bressuire, j'ai vacciné par ce vaccin vingt-cinq personnes; deux sujets seulement ont présenté des réactions un peu fortes : douleurs et gêne au point

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. CLIV, p. 1253.

(2) *Rapport sur le service des aliénés du département de la Seine pendant l'année 1911*, p. 325.

(3) *Bulletin clinique du Poitou*, p. 8, 1913.

injecté, sans adénite, courbatures, céphalée ; le tout dura deux jours, et ces individus, quoique fatigués, restèrent debout et purent continuer leurs occupations. Ces deux sujets étaient âgés. Huit enfants, de quatre à douze ans, n'en ressentirent aucun malaise ; d'aucuns continuèrent même leurs jeux le soir même. »

*
* *

Malgré ces résultats, des voix se sont élevées à l'Académie de médecine et dans la presse, pour mettre en garde contre l'emploi de ce vaccin. Il a été déclaré par des savants ayant acquis une grande notoriété en matière de vaccination antityphique, que le virus sensibilisé est dangereux, qu'il va faire plus de mal que de bien, en multipliant des foyers d'infection, en créant des porteurs de bacilles typhiques ; on est allé jusqu'à qualifier ce vaccin d'homicide.

Pareilles appréciations n'étaient pas faites pour encourager les gens à recourir au vaccin sensibilisé.

Il s'est trouvé heureusement des médecins qui ne se sont pas laissé influencer par la rumeur publique ; convaincus d'une part, par les expériences sur les chimpanzés, de l'efficacité du vaccin ; assurés, d'autre part, de son innocuité par ce qui a été déjà vu chez l'homme, ils sont venus spontanément prier M. Metchnikoff et nous-même de vacciner les malades confiés à leurs soins. Ce fut d'abord le docteur Maurice Dide, médecin-directeur de l'asile de Braqueville (Haute-Garonne), puis le docteur Auguste Marie, médecin en chef à l'asile de Villejuif. Grâce à leur concours, il nous a été donné de vacciner plus de huit cents personnes dans leurs services et de réhabiliter ainsi le virus sensibilisé aux yeux des médecins les plus timorés.

Depuis vingt ans il ne s'est pas passé une année sans que l'on n'ait eu à enregistrer plusieurs cas de fièvre typhoïde à l'asile de Braqueville.

Pour que l'on puisse se rendre compte des résultats des vaccinations, il a été décidé, d'accord avec le docteur Dide, de ne vacciner que la moitié des malades de l'asile. Il a donc été vacciné 516 personnes prises au hasard, sur 900 à 950 composant l'effectif total.

Les observations faites au cours et à la suite de ces vaccinations ont été consignées, d'une manière très méthodique, dans un rapport rédigé par le docteur Dide. On y trouve signalés les moindres écarts thermiques, ainsi que les troubles de nature locale et générale, qui se sont produits chez certains malades, aussi bien après la première qu'après la seconde injection. Pour le moment, il nous est impossible d'entrer dans ces détails qui ont cependant un très haut intérêt ; nous nous contenterons de citer ici la conclusion générale par laquelle M. Dide termine son rapport et qui a trait à l'innocuité du vaccin : « La bénignité et la rareté relative, en tout cas, la durée très brève des accidents notés, permettent de considérer la vaccination par le virus sensibilisé, comme exempte de tout danger. »

Remarquons, en passant, que depuis le mois de juin 1912, époque à laquelle on a procédé à des vaccinations à Braqueville, il s'est produit quatre cas de fièvre typhoïde parmi les non vaccinés et pas un seul parmi les vaccinés (1).

A l'asile de Villejuif, il a été vacciné 260 malades par les soins du D^r A. Marie, médecin en chef de l'asile, puis, plus tard, 56 malades, par le D^r Broughton-Alcock, également dans le service du D^r A. Marie. Les vaccinations ont été faites, comme d'habitude, en deux séries (1 + 2 cent. cubes), à huit jours d'intervalle. Après chaque vaccination, on a noté tous les jours, pendant une semaine, la température, le pouls, la respiration, ainsi que l'état local et les réactions éventuelles.

Voici quelques passages extraits du rapport que le D^r A. Marie a adressé au préfet de la Seine (2) :

« Les réactions relevées correspondent à une rougeur locale avec quelque sensibilité sous-cutanée au niveau de l'injection, suivie d'au moins cinq dixièmes d'ascension thermique et d'un rythme de plus de 18 respirations et de plus de 80 pulsations à la minute. La plus haute température observée n'a pas atteint

(1) Au moment où cet article était en impression, M. Dide nous a fait savoir qu'il a vacciné 150 nouveaux malades ; chez aucun d'eux il n'a constaté ni réaction locale, ni générale, les injections ayant été faites cette fois-ci sous la peau du dos.

(2) *Rapport sur le service des aliénés du département de la Seine pendant l'année 1911*, p. 301.

39 degrés; plusieurs de ces réactions ne durèrent pas plus d'un jour; les plus prolongées, de trois jours, s'accompagnèrent de légère courbature. Il faut tenir compte cependant des sujets qu'on n'a pu empêcher de frotter le point piqué avec des doigts malpropres, surtout des gâteux. Ainsi s'explique-t-on que les sujets qui ont présenté cette réaction secondaire, furent surtout des paralytiques avancés, un maniaque, un compliqué, deux anciens idiots ou épileptiques et quatre déments, tous sujets difficiles à empêcher de se souiller au lit.

« Les réactions de ce fait semblent donc banales et jusqu'à un certain point indépendantes de la nature du vaccin.

« Depuis, la fièvre typhoïde a fait son apparition à Villejuif, mais n'a atteint que deux de nos malades non vaccinés et quatre infirmiers ou employés des services généraux. »

..

Braqueville et Villejuif nous ont fait conquérir, dans une large mesure, la confiance du corps médical; aussi avons-nous vu bientôt des demandes de vaccin affluer de divers côtés.

Nombre de personnes — hommes, femmes et enfants — devant partir en voyage dans le Midi, en Algérie, au Maroc, en Argentine, en Colombie, aux Indes, se sont présentées à l'Institut Pasteur pour se faire vacciner; nous n'avons jamais refusé de le faire et en cela nous avons été toujours obligeamment secondé par les D^{rs} Alcock, Bertrand et Cohendy. De même, en province, surtout dans les villes du Midi et de Bretagne, à Alger, à Constantine, à la Réunion, dans certains pays étrangers, notamment en Roumanie, en Turquie, en Galicie, en Suisse, en Uruguay, en Colombie, en Sibérie, en Perse, on s'est mis à vacciner activement avec du virus typhique vivant sensibilisé.

Ainsi, depuis le mois d'octobre 1912, nous avons pu expédier, grâce au concours dévoué de notre préparateur, Fr. Jupille, plus de dix mille doses de vaccin en France et à l'étranger.

En échange du vaccin que l'Institut Pasteur [envoie à titre

gracieux, nous demandons à nos correspondants de vouloir bien nous tenir au courant des effets des vaccinations et nous renvoyer au bout d'un certain temps un questionnaire que nous leur adressons (1).

Jusqu'ici, aucun de nos nombreux correspondants ne nous a signalé d'accident pouvant être considéré comme grave; les seuls troubles observés se résument en une douleur locale, surtout lorsque l'injection est faite au bras, un mouvement fébrile qui ne dépasse pas 38 degrés et l'insomnie plus ou moins accusée dans la nuit qui suit l'injection. Les réactions les plus violentes sont celles que provoque l'injection intramusculaire du vaccin.

Ainsi, tout récemment, le D^r Ciuca, de l'armée roumaine, a eu recours à la voie intramusculaire, pour vacciner 656 soldats du 3^e régiment d'infanterie. Il a fait deux injections, la première, dans la couche *musculaire* profonde de la partie externe de la cuisse, et la deuxième dans la région fessière.

Chez tous les soldats vaccinés, il a pris lui-même la température pendant quatre jours de suite, aussi bien après la première qu'après la deuxième injection.

« Presque tous », dit-il dans son rapport très circonstancié, « ont eu une réaction locale douloureuse avec un peu d'œdème dont la circonférence ne dépassait pas pourtant 3 centimètres de diamètre. Cette réaction locale disparaît complètement quarante-huit heures après la première injection et trente-huit heures après la seconde; dans un seul cas, la réaction locale a persisté encore huit jours après la première injection; cela ne m'a pas empêché de faire la seconde injection, qui a été d'ailleurs parfaitement bien supportée.

« Quant à la réaction générale, dans 20 p. 100 des cas, elle a été forte et s'est traduite par de la fièvre dépassant quel-

(1) Ce questionnaire est ainsi conçu :

1^o Combien de personnes avez-vous vaccinées? Adultes? Enfants?

2^o Avez-vous constaté à la suite des vaccinations des troubles locaux (œdème étendu, douleurs vives) ou généraux (fièvre, courbature, etc.)?

3^o Se trouvait-il parmi les vaccinés des individus atteints d'affections chroniques (des voies respiratoires, du cœur, des vaisseaux, des reins, du foie, etc.)? Combien? Quelle affection?

4^o Avez-vous observé depuis parmi les vaccinés des cas de fièvre typhoïde? Combien? Ou d'autres manifestations morbides? Lesquelles?

5^o Avez-vous traité des typhiques avec le vaccin? Combien? Signature.

quefois 39 degrés, des malaises, des sueurs profuses, sans frissons.

« Même ceux qui ont eu une réaction faible (80 p. 100) ont été souvent pris de sueurs profuses et de bouffées de chaleur.

« A la deuxième injection, la réaction générale a été moindre qu'à la première.

« Il a été constaté une différence marquée, suivant que les individus gardaient le repos le jour de la vaccination ou continuaient à travailler; chez les premiers, la réaction disparaissait beaucoup plus rapidement que chez les derniers. »

On voit donc, d'après ce rapport, que les injections intramusculaires sont notablement plus sévères que celles faites dans le tissu sous-cutané; elles le sont surtout quand elles portent sur le bras, comme nous avons pu nous en apercevoir sur nous-même. Voici, à titre de document, quelques détails empruntés à notre observation personnelle.

Le 9 novembre 1912, à 10 heures du matin, on nous injecte, sur notre demande, 1 cent. cube de virus-vaccin dans l'épaisseur des *muscles* du bras gauche. Rien à noter jusqu'à 1 heure de l'après-midi; mais, à partir de ce moment, il apparaît, au niveau de la piqûre, une sensation douloureuse qui va en s'accroissant jusqu'à 6 heures du soir; on dirait que nous avons reçu un coup violent au bras. Au repos, la douleur est à peine marquée, mais elle apparaît aussitôt dès qu'on touche le bras ou que l'on contracte les muscles. La douleur persiste pendant toute la nuit, à tel point qu'elle rend impossible le décubitus latéral gauche. Vers le matin, la douleur s'apaise et, à l'examen, on constate une zone d'un rouge vif, large comme une pièce de cinq francs, chaude, tuméfiée et douloureuse, mais au toucher seulement. Le pouls est bon; la température reste normale. Le lendemain, le bras est encore rouge et légèrement tuméfié. Ce n'est que le 12 novembre que tout revient à l'état normal.

Le 13 novembre, à 10 heures du matin, on procède à la seconde injection (2 cent. cubes), cette fois-ci, dans le tissu sous-cutané du bras droit. A partir de 1 heure de l'après-midi, sensation de pesanteur devenant plus vive vers 7 heures du soir. La douleur n'est réveillée que par le toucher. La nuit est légèrement agitée sans qu'il y ait eu cependant de fièvre. On

peut rester couché sur le côté droit. Le lendemain, plus de douleur, mais la rougeur persiste et un peu d'œdème. La peau reprend son aspect normal le 19 novembre.

On voit que la seconde injection (2 cent. cubes), sous-cutanée, a donné lieu à une réaction beaucoup plus faible que la première (1 cent. cube), intra-musculaire.

La réaction la plus violente que nous ayons observée a été celle d'un de nos collègues que nous avons pourtant vacciné par la voie sous-cutanée : après avoir passé une nuit très agitée (la température n'a pas été prise), il a eu, même le lendemain matin, 39°3; le soir, tout est rentré dans l'ordre, après une véritable crise de sueurs profuses.

Ces réactions intenses sont heureusement exceptionnelles; dans l'immense majorité des cas, les troubles que nous avons observés nous-même et ceux dont nous ont fait part nos correspondants, sont dans le genre de ceux décrits tout récemment par MM. Lisbonne et Portes, de Montpellier (1).

« Nous avons pratiqué », écrivent ces auteurs, « 54 vaccinations antityphiques sur des personnes d'âge et de sexe différents (enfants de 8 à 13 ans; adultes de 18 à 46 ans). Les réactions successives à ces vaccinations ont fait la plupart du temps complètement défaut. Signalons toutefois, chez deux jeunes gens de 18 ans, l'apparition d'une réaction thermique (38 et 37°6) dans les vingt-quatre heures qui ont suivi la vaccination. Tous nos vaccinés (la plupart étudiants en médecine) ont pris méthodiquement leur température; ces deux cas d'hyperthermie sont les seuls qui aient été constatés. Quant aux réactions locales, elles consistent, chez la plupart des vaccinés, en une sensibilité à la pression, qui persiste au maximum vingt-quatre heures. »

Existe-t-il des contre-indications en ce qui concerne l'emploi du virus-vaccin sensibilisé?

On sait que le vaccin de Vincent ne doit être appliqué qu'à des « sujets rigoureusement sains, dans le sens le plus strict

(1) *Montpellier médical*, t. XXXVI, 6 avril 1913.

du terme; la plupart des affections chroniques et surtout la tuberculose sont autant de contre-indications. Il faut s'abstenir d'injecter le vaccin antityphique aux individus cachectiques ou dont l'état général laisse à désirer, aux cardiaques, aux brightiques, aux diabétiques, aux sujets atteints d'entérite muco-membraneuse..... Chez les sujets débilités, surmenés, fatigués, la vaccination sera reportée à une date ultérieure.

« Dans le cas où la fièvre typhoïde serait de date récente, la vaccination entraînerait des réactions (anaphylaxie)(1). »

Y a-t-il lieu d'opérer le même triage pour le virus sensibilisé et de ne l'appliquer qu'à des sujets rigoureusement sains? Nous ne le pensons pas.

Au début de notre campagne antityphique, le gros de notre clientèle étaient des aliénés, vivant pêle-mêle dans les asiles et que l'on ne saurait pas considérer comme des modèles de santé physique. Nous les avons cependant vaccinés tous, sans distinction, et jamais nous n'avons eu un accident à déplorer. Il aurait été pourtant étonnant qu'il n'y eût, sur près de 900 aliénés vaccinés, aucun tuberculeux, ni brightique, ni cardiaque, qu'il n'y ait eu personne dont la santé laissât à désirer. Nous avons eu plutôt l'impression, surtout dans les asiles de Paris, d'y trouver une forte proportion d'éclopés physiques, surtout parmi les déments, les idiots, les épileptiques et les paralytiques généraux.

Même parmi nos vaccinés, sains d'esprit, il y a eu certainement des individus qui n'étaient pas rigoureusement sains du corps. Ainsi le Dr Féraud, médecin de l'hôpital de Philippeville, qui a vacciné 25 élèves de l'Ecole d'Agriculture et de Viticulture, puis 40 personnes en ville, nous écrit qu'il a eu l'occasion de vacciner des personnes âgées, jusqu'à 65 ans, sans constater de forte réaction. « J'ai vacciné, nous écrit-il en plus, 30 personnes ayant eu une intoxication paludéenne plus ou moins ancienne; cinq sont porteurs de grosses rates palustres; aucune réaction anormale, et ils avaient eu des accès depuis un an environ. »

Le docteur Ciuca, de Bucarest, a injecté du vaccin sensi-

(1) Cité d'après Louis et Combes, attachés au Laboratoire de préparation du vaccin antityphique au Val-de-Grâce; *Monde médical*, décembre 1912.

bilisé à 36 soldats pendant qu'ils étaient en convalescence de fièvre typhoïde; aucun d'eux n'a eu la moindre réaction thermique.

On peut donc affirmer, jusqu'à preuve du contraire, que le virus-vaccin sensibilisé ne connaît pas de contre-indications. Les expériences comparatives faites avec le vaccin chauffé, d'une part, et le virus sensibilisé vivant, d'autre part, ont, d'ailleurs, montré que ce dernier est beaucoup mieux supporté, à doses égales, que le premier.

*
* *

Quelles sont les doses à injecter?

Tout au début, pour des raisons faciles à comprendre, nous nous en tenions aux doses faibles, 500 millions au plus; mais les expériences sur les chimpanzés faites par M. Metchnikoff et nous-même nous ayant montré que les doses faibles conféraient une immunité insuffisante et qu'il y avait intérêt à employer des doses fortes, nous nous sommes empressés de doubler la quantité de microbes.

Mais où doit-on s'arrêter? N'y a-t-il pas danger à accroître les doses? Ne risque-t-on pas, en procédant ainsi, de provoquer, sinon la fièvre typhoïde, du moins des accidents d'une certaine gravité?

Pour toute réponse, nous pouvons dire que jusqu'à présent nous n'avons eu aucun accident à déplorer, même avec des doses démesurément élevées. L'intensité des réactions est souvent un phénomène individuel et n'est pas nécessairement en raison directe de la dose de virus; de plus, il est certain que l'homme supporte facilement des doses beaucoup supérieures à celles qui sont généralement employées. Ainsi, alors que les doses de vaccin communément employées sont de un cent. cube en première injection, et de 2 cent. cubes en seconde injection, nous connaissons des cas où ces doses ont été largement dépassées.

MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud citent un cas où il a été injecté, par erreur, 5 cent. cubes de vaccin d'emblée, à une personne atteinte de fièvre typhoïde. Un de nos correspondants, médecin dans une petite localité dans la Haute-Garonne,

nous a avoué avoir injecté, par inadvertance, en une seule fois, 10 cent. cubes de vaccin à une jeune femme typhique à titre curatif, et autant, à titre préventif, à son fils âgé de quatorze ans ; ces personnes ont réagi, d'après ce médecin, moins fortement que d'autres auxquelles il a injecté 2 cent. cubes de vaccin. A Villejuif, un malade a reçu en trois injections 15 cent. cubes de vaccin ($3 + 4 + 8$ cent. cubes) en l'espace de douze jours.

Tous ces faits montrent que, dans les limites couramment employées, le virus-vaccin est complètement inoffensif.

Il est inoffensif non seulement chez des personnes saines, en temps ordinaire, mais encore en temps d'épidémie. Il a été affirmé notamment que si l'on venait à ordonner du virus-vaccin à quelqu'un se trouvant en incubation de fièvre typhoïde, on aggraverait sensiblement sa maladie, car les microbes contenus dans le vaccin viendraient s'ajouter à ceux déjà circulant dans l'organisme, et les deux, en combinant leurs effets, précipiteraient le dénouement fatal.

Ces craintes sont peu fondées. Des observations cliniques, de plus en plus nombreuses, montrent que le virus-vaccin est, tout au contraire, fort utile non seulement pendant l'incubation de la fièvre typhoïde, mais même en pleine évolution de la maladie. Nous n'avons qu'à rappeler ici les effets si encourageants de vaccinothérapie obtenus au moyen de ce virus, dans les cliniques et services hospitaliers d'Alger, de Marseille et de Paris.

Il n'y a vraiment pas de méfait dont on n'ait accusé le virus-vaccin.

Il a été dit qu'il est susceptible de donner la fièvre typhoïde aux personnes saines ; cette prophétie jusqu'à présent ne s'est pas encore réalisée. Mais ce qui a impressionné surtout le corps médical, c'est qu'il a été affirmé et répété à satiété que nos vaccinés sont voués à devenir des porteurs de germes.

Cette accusation était trop grave pour ne pas être soumise au contrôle expérimental.

Ce contrôle, nous l'avons fait avec M. Metchnikoff sur les chimpanzés ; on trouvera les détails dans un mémoire publié dans ce même fascicule. Ce contrôle a été fait également chez l'homme.

Après avoir reçu deux injections vaccinales au mois de novembre dernier, nous nous sommes mis à rechercher les bacilles typhiques dans nos excréta : urines et selles. Au début, nous faisons les ensemencements tous les jours ; plus tard, une fois par semaine environ. Ces recherches ont été poursuivies pendant trois mois ; or, à aucun moment nous n'avons constaté de bacilles d'Eberth ni dans l'urine, ni dans les selles.

Plusieurs de nos collègues, également vaccinés par le virus vivant sensibilisé, se sont livrés, à différentes reprises, aux examens analogues ; les résultats furent les mêmes.

Au cours de notre séjour à Toulouse, nous avons examiné, en collaboration avec le D^r Dide, le sang de 12 individus vaccinés. Le sang a été prélevé douze heures, vingt-quatre heures et quarante-huit heures après l'injection du virus, puis largement ensemencé, dans de grandes boîtes de Petri, sur le milieu de Conradi-Drigalsky, puis dans la bile de bœuf stérilisée (1). Tous les milieux sont restés stériles.

Avec le concours de M. Fr. Jupille, nous avons examiné 43 selles et 57 urines des personnes qui ont été vaccinées à la Maison-Blanche et à Villejuif. L'ensemencement sur le milieu de Conradi-Drigalsky n'a jamais donné de colonies typhiques.

Le D^r Bertrand, de l'Institut Pasteur, a fait des recherches sur 62 personnes qui avaient été vaccinées dans le service du D^r A. Marie, à Villejuif. Voici la note qu'il nous a remise à ce sujet :

« Mes recherches ont porté sur les matières fécales, le sang et l'urine de ces vaccinés. Les matières étaient recueillies dans des boîtes de Petri stériles ; l'urine était prise par cathétérisme de l'urètre et reçue dans un tube stérile ; quant au sang, la prise avait lieu par ponction veineuse de la médiane céphalique ; les cinq centimètres cubes de sang contenus dans la seringue stérile étaient immédiatement ensemencés dans la bile. Les matières et l'urine furent, dès l'arrivée au laboratoire, ensemencées sur le milieu de Conradi-Drigalsky.

« La première série d'expériences porta sur 24 personnes vaccinées depuis trois jours. Les ensemencements du sang et

(1) Nous saisissons cette occasion pour remercier le professeur Maurel, de la Faculté de médecine à Toulouse, d'avoir mis très gracieusement son laboratoire à notre disposition.

des urines furent stériles. Aucun examen des matières ne put permettre de déceler le *B. typhique*.

« La deuxième série d'expériences porta sur 38 vaccinés, dix jours après la deuxième injection du vaccin. Les résultats furent exactement les mêmes que dans la série précédente : impossible de trouver le bacille d'Eberth dans le sang, l'urine ou les matières des vaccinés. »

En résumé :

L'emploi du virus sensibilisé vivant, en injection sous-cutanée ou intra-musculaire, est inoffensif chez l'homme, même à doses élevées.

La crainte de créer des porteurs de germes ne repose sur aucun fait ; le laboratoire et la clinique prouvent l'inanité de cette hypothèse.

ARGAS ET SPIROCHÈTES

par E. MARCHOUX et L. COUVY.

(DEUXIÈME PARTIE.)

LE VIRUS CHEZ L'ACARIEN

LES SPIROCHÈTES

SONT TOUJOURS PRÉSENTS QUAND IL Y A INFECTION OU VACCINATION

Dans un précédent mémoire, nous avons établi : 1° que les granules n'avaient pas de rapport avec les spirochètes et que, par conséquent, il fallait chercher ailleurs les causes de la conservation de l'infection et de la transmission héréditaire; 2° que les spirilles se conservent toujours virulents dans la cavité coelomique des argas, sous leur forme, sans autre modification qu'une réduction d'épaisseur. Il nous restait à démontrer expérimentalement que les spirochètes sont seuls en cause dans la transmission de l'infection.

Broyés et injectés, deux argas peuvent infecter un calfat. — Quand on inocule à un padda le produit de broyage de deux argas, on lui donne parfois, après six à huit jours d'incubation, une spirillose qui entraîne la mort.

Exp. I. — Deux argas ont été gorgés sur padda sain le 27 décembre 1911, puis le 12 janvier 1912, et enfin le 20 janvier; à cette date, ils ont infecté le padda par leur piqûre.

Le 4 mai, les deux argas sont examinés : leur liquide coelomique contient des spirilles non rares; ils sont broyés en eau physiologique, et le liquide de broyage est injecté dans les muscles pectoraux d'un calfat.

Le 12 mai, après 8 jours d'incubation, on constate, dans le sang du padda, la présence de spirochètes, qui deviennent très abondants les jours suivants. Le padda meurt le 17 mai.

L'injection du produit de broyage de deux argas a donc infecté un padda après huit jours d'incubation.

Plus souvent le même produit donne l'immunité. — Mais le

résultat de l'expérience est loin d'être constant. Bien souvent, au lieu de l'infection, on donne l'immunité.

Exp. II. — 3 argas conservés à 28 degrés se sont nourris le 20 juillet 1912 sur poule saine; ils ont, dans le liquide coelomique, d'assez nombreux spirilles fins. Le 3 août, ils sont broyés dans de l'eau physiologique et inoculés à un padda. Des examens quotidiens du sang du padda sont négatifs jusqu'au 13 août.

Le calfat n'a donc pas été infecté de façon apparente; a-t-il eu une affection bénigne, inaperçue, mais immunisante?

Le 15 août, le padda reçoit, en même temps qu'un témoin, une inoculation intramusculaire de sang virulent.

Au bout de 4 jours, le padda témoin a des spirilles dans le sang et il meurt en 8 jours, alors que le premier padda est constamment resté indemne.

L'injection à un padda du produit de broyage de trois argas a donc donné l'immunité contre une inoculation virulente consécutive.

Un fragment d'argas peut être aussi actif que l'argas entier. — Il suffit quelquefois d'une parcelle infime de tissu d'argas pour rendre le calfat réfractaire à une inoculation virulente subséquente.

Exp. III. — Un argas conservé à 28 degrés a fait son dernier repas le 20 octobre. Le 7 novembre, rares spirilles dans le liquide coelomique. On prélève une glande salivaire et un oviducte; ces deux organes, après lavage, sont broyés séparément dans l'eau physiologique. Le padda A reçoit, en injection intramusculaire, le liquide de broyage de la glande salivaire; le padda B, celui de l'oviducte.

Dans les examens quotidiens, on ne trouve pas de spirilles jusqu'au 21 novembre, chez les deux paddas.

Le 21 novembre, A et B sont inoculés avec du sang spirillifère, en même temps qu'un témoin. A la suite de cette inoculation, A et B n'ont jamais eu de spirilles dans la circulation périphérique, alors que le témoin contractait, après 3 jours d'incubation, une infection sévère dont il mourait en 9 jours.

L'injection d'une glande salivaire, et celle d'un oviducte, peuvent donc donner l'immunité au calfat.

L'immunité n'est pas due à des anticorps venant de l'argas. — Les phénomènes qui président à la constitution de cet état d'immunité s'accomplissent sans bruit, sans que les oiseaux inoculés manifestent le moindre malaise. On pouvait donc se demander si l'on se trouvait en présence d'une vaccination active qui, d'ordinaire, provoque une réaction

sensible de l'organisme en traitement, ou d'une immunisation passive par des anticorps qui seraient contenus dans les tissus de l'argas. Pour nous éclairer à ce sujet, nous avons recherché si, après filtration sur bougie de porcelaine, le liquide dans lequel avaient été broyés des tissus d'argas conserverait ses propriétés immunisantes.

Exp. IV. — Le 5 mars 1913, 25 argas, conservés à 28 degrés et ayant fait leur dernier repas sur poule saine le 15 février, sont broyés dans 15 grammes d'eau physiologique.

Le padda A est inoculé dans le muscle pectoral avec 2 cent. cubes du liquide ainsi obtenu.

Les 13 cent. cubes restant sont filtrés sur bougie Chamberland L³.

Les paddas B et C reçoivent, en inoculation intramusculaire, chacun 2 cent. cubes du produit de filtration.

Le 8 mars, spirilles rares chez padda A. Les calfats B et C ne sont pas infectés. Leur immunité est éprouvée le 10 mars par inoculation de 4-5 gouttes de sang très virulent. Le padda T sert de témoin.

Le 13 mars, B et C sont infectés en même temps que T, après 3 jours d'incubation.

A est mort le 12 mars.

Le liquide de broyage, débarrassé de spirilles par filtration, est dépourvu de toute valeur immunisante, puisqu'il n'a pas empêché deux paddas de s'infecter par inoculation virulente subséquente, et de mourir en même temps que le témoin.

On sait que le chauffage à 55 degrés, pendant cinq minutes, d'un sérum contenant des spirochètes suffit à lui enlever son pouvoir infectant, mais lui laisse des qualités immunisantes qu'il perd si cette température de 55 degrés est maintenue pendant vingt minutes (1).

Faisons agir cette température de 55 degrés sur des tissus d'argas pendant cinq et vingt minutes et voyons comme elle agit.

Nous constatons que tout se passe comme avec le sérum virulent; le chauffage durant vingt minutes prive ces tissus de tout pouvoir immunisant, alors qu'en arrêtant le chauffage au bout de cinq minutes, ce pouvoir n'est qu'atténué.

Exp. V. — 9 argas ont fait leur dernier repas sur poule saine le 10 novembre 1911; ils sont conservés au laboratoire depuis le 12 décembre 1911.

(1) E. MARCHOUX et A. SALIMBENI, La spirillose des poules, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, t. XVII.

Le 1^{er} avril 1912, leur liquide cœlomique contient des spirilles fins et de très rares spirilles normaux. Les neuf argas sont broyés en eau physiologique. Du liquide de broyage, il est fait trois parts égales : *a*, *b*, *c*; *a* est inoculé sans chauffage à padda *A*; *b* est chauffé à 55 degrés en tubes capillaires pendant cinq minutes, puis est inoculé à padda *B*; *c* est inoculé à padda *C* après chauffage à 55 degrés pendant vingt minutes.

Le 13 avril, aucun des trois paddas n'est infecté, ainsi que le démontrent des examens quotidiens, et on recherche chez eux l'immunité par inoculation d'une même quantité de sang virulent. Un padda *D* sert de témoin.

DATES	PADDA A	PADDA B	PADDA C	PADDA D
15 avril.	Spirille 0.	Spirille 0.	Spirille 0.	Sp. très rares.
16 avril.	Spirille 0.	Spirille 0.	Sp. très rares.	Spirilles rares.
17 avril.	Spirille 0.	Spirille 0.	Spirilles rares.	Sp. nombreux.
18 avril.	Spirille 0.	Spirilles rares.	Sp. nombreux.	Sp. nombreux.
19 avril.	Spirille 0.	Spirille 0.	Mort.	Spirille 0. Mauvais état général.
20 avril.	Spirille 0.	Spirille 0. Mauvais état général, plumes hérissées.	»	Mort.

Le padda *B* se rétablit rapidement et il demeure en bon état apparent jusqu'au 23 septembre, date de sa mort, due à une maladie intercurrente.

On peut donc conclure à l'absence d'anticorps dans les tissus d'argas comme dans le sérum de poule spirillée et à une action directe du chauffage sur les spirochètes.

L'immunité est le résultat d'une vaccination. — S'il n'existe pas d'anticorps, comme on pouvait le prévoir, chez l'invertébré, hôte intermédiaire des spirochètes, nous sommes amenés à considérer que l'immunité conférée au padda par l'injection du produit de broyage des tissus d'argas est due à une véritable vaccination. Les spirilles contenus dans ces tissus, quoique assez nombreux, comme nous l'ont montré nos examens de liquide cœlomique, y seraient en quantité insuffisante pour produire une infection et vaincre la résistance de l'organisme, mais assez grande pour impressionner les cellules du padda et permettre à l'oiseau inoculé d'acquérir l'immunité.

Il serait évidemment bon d'appuyer cette hypothèse sur

quelques chiffres et de savoir combien il faut injecter de spirilles pour amener une infection du padda.

Injectés sous la peau, 20.000 spirochètes infectent le padda, 1.700 le vaccinent, 700 restent sans effet. — Nous avons utilisé la méthode de Wright pour compter le nombre de spirochètes contenus dans un sang donné, et nous avons inoculé à une série de paddas des quantités de microbes décroissantes et approximativement connues.

Exp. VI. — Le 5 décembre 1912, une poule est inoculée par injection intramusculaire. Le 6, après une incubation de deux jours, les spirilles font leur apparition dans la circulation périphérique. Trois jours plus tard, le 9 décembre, avant que les spirilles ne commencent à s'agglutiner, la poule est saignée à la carotide. Le sang est défibriné. Dans le plasma décanté, une numération globulaire, faite à l'aide de l'hématimètre de Malassez, accuse 1.710.000 globules rouges au millimètre cube.

Sur un étalement coloré, on constate, par la numération de 5.000 globules et des parasites correspondants, que la proportion des spirochètes est de 4,3 p. 100 globules rouges.

Le plasma contient donc : $\frac{1.710.000 \times 4,3}{100} = 73.530$ spirilles au millimètre cube, soit 73.530.000 par centimètre cube.

1 c.c. de ce sang, soit :	73 530.000 » sp.	est dilué dans 9 c.c. d'eau physiol. (tube 1).
1 c.c. du tube 1, soit :	7.353.000 » sp.	— 9 c.c. — (tube 2).
1 c.c. — 2, soit :	735.300 » sp.	— 9 c.c. — (tube 3).
1 c.c. — 3, soit :	73.530 » sp.	— 9 c.c. — (tube 4).
1 c.c. — 4, soit :	7.353 » sp.	— 9 c.c. — (tube 5).
1 c.c. — 5, soit :	735 » sp.	— 9 c.c. — (tube 6).
1 c.c. — 6, soit :	73,5 sp.	— 9 c.c. — (tube 7).
1 c.c. — 7, soit :	7,3 sp.	— 9 c.c. — (tube 8).

9 décembre : 1 cent. cube de chacune de ces 8 dilutions est inoculé à un padda, dans les muscles pectoraux :

Le padda A reçoit.	1 c.c. du tube 1	Soit : 7.353.000 » sp.
Le padda B reçoit.	1 c.c. du tube 2	Soit : 735.300 » sp.
Le padda C reçoit.	1 c.c. du tube 3	Soit : 73.330 » sp.
Les paddas D et E reçoivent. . .	1 c.c. du tube 4	Soit : 7.353 » sp.
Les paddas F et G reçoivent. . .	1 c.c. du tube 5	Soit : 735 » sp.
Le padda H reçoit.	1 c.c. du tube 6	Soit : 73,5 sp.
Le padda I	1 c.c. du tube 7	Soit : 7,3 sp.
Le padda J.	1 c.c. du tube 8	Soit : 0,7 sp.

Le padda témoin T est inoculé avec quelques gouttes de sang non dilué. A s'infecte en deux jours, en même temps que le témoin; les spirilles sont assez nombreux dans le sang dès le 11 décembre.

B est spirillé le 12. C ne s'infecte que le 13, après une incubation de 4 jours.

Les 7 autres paddas, inoculés avec les tubes 4 à 8, n'étaient pas infectés au bout de 11 jours.

Le 20 décembre, les 7 paddas, apparemment indemnes de spirillose après

11 jours d'observation, reçoivent dans les muscles pectoraux 4-5 gouttes de sang très virulent, en même temps qu'un témoin T.

J	1 ^{re} inocul., 9 déc.	0,7 sp.	2 ^e inocul., 22 déc.	Meurt 25 déc.
I	— 9 déc.	7,3 sp.	2 ^e — 22 déc.	Meurt 27 déc.
H	— 9 déc.	73,5 sp.	2 ^e — 22 déc.	Meurt 27 déc.
F	— 9 déc.	735 » sp.	2 ^e — 22 déc.	Meurt 27 déc.
G	— 9 déc.		2 ^e — 22 déc.	Meurt 27 déc.
Témoin	—		22 déc.	Meurt 27 déc.
D	— 9 déc.	7.350 » sp.	2 ^e — 22 déc.	Survit sans sp.
E	— 9 déc.		2 ^e — 22 déc.	Survit sans sp.

En somme 73.530 spirochètes infectent, 7.353 vaccinent, 735 n'exercent aucune action.

EXP. VII. — Le 24 octobre 1912, un padda spirillé est saigné au cœur au troisième jour de la maladie et le sang recueilli en eau citratée. Les spirochètes sont comptés et des dilutions successives sont établies de telle sorte que la dose à inoculer soit contenue dans 1 centimètre cube.

L'inoculation est faite dans les muscles pectoraux.

DESIGNATION des paddas.	DOSE inoculée.	DURÉE de l'incuba- tion.	DATE de la mort.	DATE de l'inoculation d'épreuve.	QUANTITÉ de sang inoculé.	DURÉE de l'inocu- lation.	DATE de la mort.
Témoin.	4-5 gouttes.	2 jours.	2 nov.	»	»	»	»
1	201.300 sp.	2 jours.	2 nov.	»	»	»	»
2	20.130 »	4 jours.	3 nov.	»	»	»	»
3	20.130 »	4 jours.	6 nov.	»	»	»	»
4	2.013 »	N'est pas infecté.	6 nov. (1).	»	»	»	»
5	2.013 »	Id.		23 nov.	4-5 gouttes.	N'est pas infecté.	»
6	201 »	Id.	3 nov. (1).	»	»	»	»
7	201 »	Id.		23 nov.	4-5 gouttes.	3 jours.	3 déc.
8	20 »	Id.	21 nov. (1).	»	»	»	»
9	20 »	Id.		23 nov.	4-5 gouttes.	3 jours.	30 nov.
10	2 »	Id.	10 nov. (1).	»	»	»	»
11	2 »	Id.	6 nov. (1).	»	»	»	»
12	0,2	Id.	21 nov. (1).	»	»	»	»
13	0,2	Id.		23 nov.	4-5 gouttes.	3 jours.	30 nov.
Témoin pour l'inoculation d'épreuve . .				23 nov.	4-5 gouttes.	3 jours.	30 nov.

(1) Les paddas 4, 6, 8, 10, 11 et 12 sont morts de maladie intercurrente.

Dans cette expérience, 20.130 spirochètes ont donné l'infection, 2.013 ont conféré l'immunité, 201 ont été sans action.

Exp. VIII. — Le 19 décembre 1912, une poule spirillée est saignée à la carotide au quatrième jour de sa maladie. Le sang, défibriné, contient 1.700.000 globules rouges au millimètre cube; la proportion des spirochètes aux hématies est de 20 p. 100, soit 340.000 spirilles au millimètre cube.

Des dilutions sont faites de telle sorte que la dose à inoculer soit contenue dans 1 cent. cube.

L'inoculation est faite dans les muscles pectoraux.

DÉSIGNATION des paddas.	DOSE inoculée.	DURÉE de l'incubation.	DATE de la mort.	DATE de l'inoculation d'épreuve.	QUANTITÉ de sang inoculé.	de l'incu- bation.	DATE de la mort.
Témoin.	4-5 gout. sang.	2 jours.	23 déc.	»	»	»	»
A	34000 » sp.	5 jours.	30 déc.	»	»	»	»
B	17000 » sp.	N'est pas infecté.		28 déc.	4-5 gouttes.	N'est pas infecté.	»
C	1700 » sp.	Id.		Id.	Id.	Id.	»
D	680 » sp.	Id.		Id.	Id.	3 jours.	11 janv.
E	68 » sp.	Id.		Id.	Id.	Id.	5 janv.
F	17 » sp.	Id.		Id.	Id.	Id.	Id.
G	3,4 sp.	Id.		Id.	Id.	Id.	Id.
Témoin pour l'inoculation d'épreuve . .				Id.	Id.	Id.	Id.

Dans cette expérience, 34.000 spirilles ont donné l'infection, 1.700 ont conféré l'immunité, 680 ont été incapables d'infecter ou d'immuniser.

Dans nos expériences, le nombre minimum de spirilles qu'il a fallu injecter pour produire l'infection a été de 20.000 en chiffres ronds. La durée de l'incubation a été d'autant plus longue que le nombre de spirilles inoculés a été plus faible. De 4 jours pour 73.500 spirochètes dans l'expérience VI, la période s'est raccourcie à 3 jours pour une quantité 10 fois plus forte, et à 2 jours pour une inoculation 100 fois plus sévère. Une dose inférieure à 20.000 spirochètes vaccine, à condition toutefois qu'elle ne descende pas au-dessous d'un certain chiffre.

Nos expériences fixent les limites de la dose immunisante pour le padda entre 17.000 et 735. 1.700 spirochètes protègent encore alors que 735 ne laissent plus dans l'organisme une trace suffisante de leur passage.

Dans la veine, 17.000 infectent, 70 protègent. — Quand, au lieu d'inoculer le padda dans le muscle pectoral, on pratique l'inoculation intraveineuse, le nombre des spirochètes qui donne la maladie ou l'immunité diminue dans de notables proportions.

Exp. IX. — Cette expérience a été faite le 19 décembre 1912, parallèlement à l'expérience VIII, servant d'expérience témoin, et avec le même matériel. En même temps que les paddas A, B, C, D, E, F, G étaient inoculés dans les muscles pectoraux, A', B', C', D', E', F', G' recevaient, en injection intraveineuse, dans la veine de l'aile, les mêmes quantités des mêmes dilutions.

DOSE inoculée.	MODE d'inoculation.	DÉSIGNATION des paddas.	DURÉE de l'incubation.	DATE de la mort.	DATE de l'inoculation d'épreuve.	QUANTITÉ de sang virulent inoculé.	DURÉE de l'incubation.	DATE de la mort.
4-5 Gouttes sang.	Intramusc.	témoin.	2 jours.	23 déc.	»	»	»	»
34.000 sp.	Intramusc.	A	5 jours.	30 déc.	»	»	»	»
	Intravein.	A'	3 jours.	30 déc.				
17.000 sp.	Intramusc.	B	n'est pas inf.	3 fév.	28 déc.	4-5 gouttes	n'est pas infecté.	
	Intravein.	B'	5 jours.					
1.700 sp.	Intramusc.	C	n'est pas inf.	»	28 déc.	4-5 gouttes	n'est pas infecté.	
	Intravein.	C'	Id.		Id.	Id.	Id.	
680 sp.	Intramusc.	D	Id.	»	Id.	Id.	3 jours.	11 janv.
	Intravein.	D'	Id.		Id.	Id.	n'est pas infecté.	
68 sp.	Intramusc.	E	Id.	»	Id.	Id.	3 jours.	5 janv.
	Intravein.	E'	Id.		Id.	Id.	n'est pas infecté.	

DOSE inoculée.	MODE d'inoculation.	DÉSIGNATION des paddas.	DURÉE de l'incubation.	DATE de la mort.	DATE de l'inoculation d'épreuve.	QUANTITÉ de sang virulent injecté.	DURÉE de l'incubation	DATE de la mort.
17 sp.	Intramusc.	F	n'est pas inf. Id.	»	28 déc.	Id.	3 jours.	5 janv.
	Intravein.	F'			Id.	Id.	3 jours.	6 janv.
3,4 sp.	Intramusc.	G	Id.	»	Id.	Id.	3 jours.	5 janv.
	Intravein.	G'	Id.		Id.	Id.	3 jours.	5 janv.
4-5 gouttes sang.	Intramusc.	Témoin de l'inoc. d'épreuve.	»	»	Id.	Id.	3 jours.	5 janv.

Dans cette expérience, 17.000 spirochètes en inoculation intraveineuse ont donné l'infection, 68 ont conféré l'immunité, 17 ont été sans effet.

Dans cette expérience, 17.000 spirochètes qui, par inoculation intra-musculaire, ne parvenaient pas à vaincre la résistance du padda, produisent l'infection. C'est surtout dans la dose qui vaccine que nous voyons s'abaisser les chiffres; elle tombe à 68 spirilles, 70 en chiffres ronds, qui suffisent à protéger le padda E contre une inoculation virulente pratiquée 11 jours plus tard. La dose très réduite de 17 spirilles n'a produit aucun effet.

Trente spirochètes infectent l'embryon de poulet. — Comme on le sait, nous possédons une méthode d'analyse de la virulence particulièrement délicate en employant comme réactif l'embryon de poulet. L'expérience suivante faite en inoculant des germes en quantité variable dans des œufs en incubation, nous montre que trente spirochètes introduits dans l'œuf amènent une infection certaine de l'embryon.

Exp. X. — Le 24 janvier 1913, une poule spirillée est saignée au troisième jour de sa maladie. Le sang défibriné contient 25.000 spirilles au millimètre cube.

Des dilutions sont faites en eau physiologique, afin de servir à l'inoculation d'œufs de poule qui avaient été placés à l'incubateur le 16 janvier.

L'œuf 1 est inoculé.	Avec	5 spirilles.
L'œuf 2 est inoculé.	Avec	10 —
L'œuf 3 est inoculé.	Avec	15 —
L'œuf 4 est inoculé.	Avec	30 —
L'œuf 5 est inoculé.	Avec	50 —
L'œuf 6 est inoculé.	Avec	100 —
Les œufs 7 et 8 sont inoculés	Avec	500 —
L'œuf 9 est inoculé	Avec	1.000 —
L'œuf 10 est inoculé	Avec	10.000 —

La virulence est contrôlée par inoculation intramusculaire à trois paddas A reçoit 50.000 spirochètes, B 5.000, et C 500.

A prend la spirillose et meurt en treize jours.

B n'est pas malade, mais résiste à une inoculation de sang virulent faite le 4 février.

C également indemne à la suite de la première inoculation, prend la spirillose en même temps que le témoin lorsqu'on éprouve son immunité.

Les spirilles en expérience ont donc une virulence normale.

Le 28 janvier, après quatre jours d'incubation, les dix œufs inoculés sont examinés :

1, 2 et 3 n'ont pas de spirilles, les embryons sont vivants.

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ont des spirochètes assez nombreux et mobiles dans les tissus ou dans le sang ; les embryons sont morts au moment de l'ouverture de l'œuf.

La virulence des argas varie avec le nombre de spirilles qu'ils contiennent. — A la lumière de ces expériences, il nous devient facile d'interpréter les résultats de nos injections de tissus d'argas, et de déterminer *approximativement* la quantité de spirochètes contenus dans le matériel qui nous a servi.

Malgré la forme sous laquelle nous avons exposé nos résultats, nous ne nous dissimulons pas que nos expériences n'ont pas une rigueur mathématique. Les chiffres dont nous nous servons ne sont qu'un moyen commode de fixer des proportions. Ce qui est vrai dans nos recherches pourrait être faux dans d'autres. Cependant, comme nous avons manié continuellement le même virus, et que nos résultats d'expériences n'ont jamais été contradictoires, mais concordants, nous sommes autorisés à admettre qu'avec notre virus nous sommes arrivés à une assez grande approximation.

En tenant compte de ces réserves, nous pouvons dire que, dans l'expérience II, les trois argas inoculés au padda renfermaient moins de 20.000 et plus de 700 spirochètes. La glande

salivaire et l'oviducte d'argas qui, dans l'expérience III, ont suffi à vacciner deux paddas, se trouvaient dans les mêmes conditions.

Tous les acariens porteurs de germes ne sont pas infectés au même degré, des conditions de température et d'alimentation font varier la teneur en spirochètes de leur liquide salivaire. On sait, ainsi que Borrel et Marchoux l'ont établi, que des argas maintenus pendant quelques jours à une température de 37 degrés récupèrent le pouvoir infectieux par piqûre, qu'ils avaient perdu à basse température. Nous avons montré, dans une première note, que la virulence pouvait également leur être restituée en les alimentant sur des poules saines.

Dans ces deux cas, il devient évident qu'on a provoqué artificiellement une multiplication de spirochètes dans l'acarien.

Il n'est pas douteux également pour nous que, dans leurs expériences positives, les auteurs anglais injectaient à leurs animaux des organes d'argas ou d'*ornithodoros* qui renfermaient au moins 20.000 spirochètes.

En résumé, les argas renferment constamment des spirochètes, mais le nombre des parasites varie suivant les individus, et aussi dans un même acarien suivant les conditions d'existence qu'on lui impose. Que les spirochètes soient rares ou nombreux, il devient évident, par nos expériences, qu'ils ne restent pas cantonnés dans le sang de l'hôte invertébré, et qu'ils envahissent les organes, comme le spirochète de la syphilis chez l'homme. Cette constatation nous permet de rapprocher ces deux organismes qui, tous deux, se comportent comme des parasites de la cellule, mais chez des êtres différents.

Nous allons voir maintenant que non seulement les spirochètes pénètrent dans les organes de l'argas, mais qu'ils se rassemblent dans certaines glandes, d'où ils s'échappent avec le liquide de sécrétion.

LES GLANDES DES ARGAS

Par nos recherches sur l'anatomie des argas, nous avons pu nous convaincre qu'en dehors des glandes annexes des organes

génitaux, il n'existe chez ces acariens que deux paires de glandes, les glandes salivaires et les glandes céphaliques.

Glandes salivaires. — Ce sont des glandes en grappe, souvent décrites et bien connues, constituées par des acini bien isolés à l'extrémité d'un conduit excréteur secondaire. Le canal excréteur principal s'ouvre dans la fente de l'hypostome, à la partie moyenne de cette fente.

Glandes céphaliques. — Elles ont, à tort, été considérées par Elmassian (1) comme des glandes salivaires tubulées. Situées à la partie externe des glandes salivaires qu'elles recouvrent en partie, elles s'ouvrent par un orifice unique, situé à la base et au-dessus du rostre. Ces glandes, comme les mamelles chez les mammifères, ne servent qu'à la progéniture. Elles ne se trouvent que chez la femelle et entrent en activité au moment de la ponte. Elle sécrètent un liquide visqueux et gluant qui sert à humecter les œufs fraîchement pondus et à les maintenir humides et agglutinés.

Absence de glandes coxales. — Nous avons vainement cherché une glande coxale chez *Argas persicus*. Le liquide émis par l'acarien gorgé de sang et digéré sous le nom de liquide coxal, semble s'échapper par filtration rapide du liquide coelomique au travers d'une lame extrêmement mince de chitine. Il est facile de provoquer à volonté cette pseudo-sécrétion, même chez les argas depuis longtemps à jeun, en exerçant une très légère pression sur l'abdomen. Il est donc naturel que le liquide coxal renferme des spirochètes, ainsi que nous l'avons constaté; et puisse être virulent, de même que le liquide coelomique et les excréments. Mais nous ne pensons pas que ce liquide coxal joue dans l'infection le rôle que lui attribuent les auteurs anglais.

TRANSMISSION DE L'INFECTION AUX VERTÉBRÉS PAR L'ARGAS

Historique. — *Leishman.* — Leishman, dans son travail sur *O. Moubata*, émet l'opinion que les glandes salivaires des

(1) *Archives de zoologie expérimentale*, octobre 1910.

tiques ne sont pas infectées à la température ordinaire, et que le virus doit se transmettre à l'animal sensible par l'intermédiaire du liquide coxal émis au niveau de la piqûre.

Hindle — Hindle, reprenant la question par des inoculations d'organes d'*ornithodoros* à la souris, conclut que ni les glandes salivaires ni le liquide coxal ne sont les agents de contag. La contamination serait due, soit à la régurgitation du contenu intestinal, soit aux excréments qui, délayés par le liquide coxal, vont ainsi souiller l'endroit de la piqûre.

Enfin Hindle, dans son étude sur le cycle évolutif de *Sp. gallinarum*, observe que l'on peut trouver de nombreux spirilles dans les glandes salivaires d'argas nourris six heures auparavant sur oiseau infecté. Mais les parasites disparaissent rapidement de ces glandes, où on ne les retrouverait jamais après un jeûne prolongé. Aussi l'émission de liquide salivaire dans la piqûre ne saurait être la cause habituelle de l'infection. Celle-ci serait normalement produite par le mécanisme décrit pour *O. moubata*, et, dans la pratique, seraient seuls responsables de l'infection, les tiques qui auraient émis du liquide coxal et des excréments au contact de l'oiseau.

Infection sans liquide coxal. — Dans une première note, nous avons déjà publié deux observations d'infection d'un padda par la seule piqûre d'*Argas persicus*. Dans ces expériences, les argas n'avaient pas émis de liquide coxal sur les animaux piqués. Depuis, par plusieurs expériences faites sur des poules et non plus sur des paddas, nous avons vérifié l'exactitude de nos premiers résultats. Les spirilles ont fait leur apparition dans les délais normaux après sept jours d'incubation.

Exp. XI. — Le 9 décembre 1912, un coq de 2 kg. 060 est piqué par onze argas conservés à 28 degrés et à jeun depuis vingt-cinq jours. *Aucun des acariens n'émet de liquide coxal sur le coq.*

Le 16 décembre, après une incubation normale de sept jours, nous trouvons des spirilles dans le sang.

Le 18 décembre, les spirilles sont nombreux, et le coq est saigné.

Exp. XII. — Le 27 janvier 1913, une poule de 1 kil. 550 est piquée par quatorze argas, à jeun depuis deux mois, et conservés à 28 degrés. *Les acariens sont retirés avant d'avoir émis leur liquide coxal.*

Le 3 février, l'examen du sang de la poule permet de constater la présence d'assez nombreux spirilles.

Le 12 février, la poule meurt.

Du reste, dans la nature, la souillure de l'hôte par le liquide coxal venant diluer des excréta, doit être exceptionnelle. Si l'on observe, en effet, des argas au moment de leur repas, on se rend compte que, pendant la piqure, l'acarien n'émet ni liquide coxal, ni excréments. Dès qu'il est entièrement gorgé, il fait effort en s'arc-boutant sur les deux premières paires de pattes pour dégager son rostre de la plaie ; aussitôt libéré, il quitte précipitamment l'endroit de la piqure.

Mais les conditions dans lesquelles ces observations ont été faites ne sont pas absolument identiques à celles qui se rencontrent normalement dans la nature. L'acarien ne se nourrit que la nuit. Il peut être gêné par la lumière et s'enfuir plus vite que dans l'obscurité.

Pour le vérifier, faisons piquer par cinq argas un paddy immobilisé sur un support de liège. Aussitôt les acariens fixés, retirons le tube de verre qui a servi à les maintenir en place et laissons-les se gorger à loisir dans la chambre noire. Le liège est placé dans un cristalliseur. Au bout de dix à quinze minutes le repas des argas est achevé et l'oiseau est détaché. Nous retrouvons tous les acariens dans les trous du liège ou au-dessous de la planchette. Observons-les et nous les verrons, de cinq à vingt minutes plus tard, émettre leur liquide coxal. Ils avaient donc, même à l'obscurité, abandonné leur hôte aussitôt gorgés, et avant d'excréter leur liquide coxal.

Accumulation des spirochètes dans les canaux des glandes salivaires. — Nous allons essayer d'établir que l'infection pénètre avec le liquide salivaire.

Par de nombreux examens, nous avons recherché la présence de spirochètes dans les glandes salivaires d'argas. Nous n'en avons trouvé qu'exceptionnellement et toujours en petite quantité chez les individus à jeun depuis deux semaines.

Mais disséquons la glande entièrement et isolons son conduit excréteur jusqu'à son extrémité antérieure, au niveau du rostre, puis lavons avec soin dans plusieurs eaux physiologiques l'organe ainsi isolé ; sectionnons enfin sur cette pièce encore humide le canal excréteur à sa sortie de la glande acineuse. Nous avons ainsi séparé un petit tube qui mesure

5 dixièmes de millimètre de long, et que nous écrasons rapidement à la surface d'une lame.

Sur ces frottis nous retrouvons toujours, après coloration par le violet de gentiane, une quantité considérable de spirochètes. Ces spirilles des canaux excréteurs des glandes salivaires sont toujours beaucoup plus abondants sur les préparations que dans celles qu'on obtient en étalant un égal volume de liquide cœlomique; ils sont aussi généralement plus gros. Les spirilles fins ne s'y trouvent jamais seuls, même lorsqu'ils sont seuls présents dans la cavité générale de l'argas. Les formes en voie de division transversale sont fréquentes. Examinés à l'état frais à l'ultra-microscope, les spirilles se montrent très mobiles.

Voici quelques-unes des observations que nous avons faites.

Exp. XIII. — Chez un argas conservé à 15 degrés et à jeun depuis neuf mois, le dernier repas ayant été fait sur poule immunisée, le liquide cœlomique ne contient que des spirochètes très rares et fins, deux par goutte environ.

Les glandes salivaires ne sont pas parasitées.

Les canaux excréteurs contiennent d'assez nombreux spirochètes : nous en comptons vingt-six dans un seul canal.

Exp. XIV. — Dix argas nourris le 11 janvier 1912, sur poule saine, et conservés au laboratoire jusqu'au 6 décembre 1912, ont, après onze mois de jeûne, des spirilles fins, très rares, dans le liquide cœlomique. Dans les canaux excréteurs des glandes salivaires nous comptons des parasites fins peu nombreux à côté d'assez nombreux spirochètes normaux.

Pas de spirilles dans les frottis des glandes salivaires.

Exp. XV. — Un argas nourri deux mois auparavant sur poule saine et conservé à 28 degrés, est examiné : le liquide cœlomique contient en moyenne cinq spirochètes par goutte (deux normaux et trois fins). La glande salivaire n'est pas parasitée. Dans les deux canaux excréteurs, nous pouvons compter neuf cents spirochètes, la plupart de dimensions normales, avec d'assez nombreuses formes en voie de division transversale.

Exp. XVI. — Un argas est nourri sur paddy spirillé le 5 décembre 1912. A l'examen, fait quinze jours après le repas, nous trouvons dans une goutte de liquide cœlomique six spirilles (deux gros et quatre petits), dans les glandes salivaires, de très rares spirilles fins; les conduits excréteurs portés entre lame et lamelle à l'ultra-microscope contiennent une quantité innombrable de spirochètes, le plus souvent fins et extrêmement mobiles.

Nous trouvons donc beaucoup de parasites dans les canaux des glandes salivaires d'argas à jeun depuis longtemps. Nous avons voulu savoir s'ils en avaient disparu après la piqûre.

Exp. XVII. — Le 27 janvier 1913, nous examinons deux femelles d'un lot d'argas conservés à 28 degrés, et à jeun depuis deux mois, le dernier repas

ayant été fait sur poule saine, et nous faisons les constatations suivantes : spirochètes non rares dans le liquide coelomique (cinq par goutte); les glandes salivaires n'en contiennent pas. Dans la glande céphalique ils sont très nombreux; très nombreux également dans les canaux excréteurs des glandes salivaires examinés à l'état frais chez l'un des argas; chez le deuxième, l'examen par frottis permet d'en numérer neuf cents dans les deux canaux.

Quatorze argas de ce lot sont gorgés sur poule saine, ils n'émettent pas de liquide coxal au contact de la poule; celle-ci est néanmoins contaminée sept jours après.

L'*argas 1* (♀) est disséqué aussitôt après la piqûre : spirilles nombreux dans les glandes céphaliques; néant dans la glande salivaire; très rares parasites dans les canaux excréteurs, où il en est compté six.

28 janvier : l'*argas 2* (♀) est examiné vingt heures après le repas : cinq spirilles dans les canaux excréteurs des glandes salivaires; parasites nombreux dans la glande céphalique; néant dans la glande salivaire; le nombre des spirilles dans le liquide coelomique a augmenté : nous en comptons une moyenne de onze par goutte.

29 janvier : *argas 3* (♀) quarante-huit heures après repas : très rares spirochètes dans les canaux excréteurs; nombreux dans les acini des glandes salivaires et dans la glande céphalique.

30 janvier : *argas 4* (♂) trois jours après repas : spirilles non rares dans les canaux excréteurs; extrêmement nombreux dans les acini de la partie antérieure de la glande salivaire, moins nombreux dans ceux de la partie postérieure.

31 janvier : *argas 5 et 6*, après quatre jours de jeûne : mêmes constatations que chez *argas 4*.

1^{er} février : *argas 7* (♀) après cinq jours : les spirilles sont peu nombreux dans les canaux excréteurs (il en est compté quarante); ils sont nombreux dans la glande céphalique et dans les acini des glandes salivaires.

2 février : *argas 8* (♀) après six jours : spirilles très nombreux dans les conduits excréteurs, rares dans les glandes salivaires (il n'en est compté que trois dans une glande); assez nombreux dans la glande céphalique.

4 février : *argas 9* (♂) après huit jours : mêmes constatations que chez *argas 8*.

6 février : *argas 10 et 11* (♀) après dix jours : spirochètes extrêmement nombreux dans les conduits excréteurs, très mobiles et la plupart très fins. Rien dans les glandes salivaires. Très nombreux parasites dans la glande céphalique.

8 février : *argas 12* (♂) après douze jours : très nombreux spirilles très fins dans les canaux excréteurs des glandes salivaires; dans la glande : spirilles rares dans la partie antérieure, extrêmement rares dans la partie postérieure.

10 février : *argas 13 et 14* (♂) après quatorze jours : spirilles extrêmement nombreux dans les canaux excréteurs; absents des glandes salivaires.

Après deux mois de jeûne, on pouvait compter dans les canaux excréteurs des glandes salivaires, jusqu'à neuf cents spirochètes chez un seul acarien, alors que les acini de la glande n'étaient pas infectés de façon apparente.

Aussitôt après le repas, la disparition des parasites des canaux

excréteurs est presque totale. Nous n'en trouvons encore que de très rares dans ces organes pendant les deux à quatre jours suivants. Puis, dans un délai qui peut varier de quarante-huit heures à cinq jours, les parasites se voient extrêmement nombreux dans les acini des glandes salivaires, et surtout, semble-t-il, dans ceux de la partie antérieure de la glande. De là, ils paraissent gagner les canaux excréteurs, où ils sont toujours en très grande quantité six jours après la piqûre ; ils y atteignent leur maximum de développement du dixième au quatorzième jour.

En même temps qu'ils font leur apparition dans les canaux excréteurs, les parasites se font de moins en moins nombreux dans les acini, où ils sont, dans certains cas, extrêmement rares déjà six jours après le repas et où ils semblent absents au quatorzième jour.

Les spirochètes sont inoculés avec la salive de l'argas. — Un repas de sang non spirillé, après avoir purgé momentanément les canaux excréteurs de leurs parasites, expulsés en même temps que la salive, provoque une multiplication extrêmement active des spirochètes qu'on trouve nombreux dans les glandes salivaires, et bientôt dans les canaux excréteurs. Ils y sont constamment présents jusqu'à un prochain repas, mais le chiffre en diminue sensiblement après un jeûne prolongé.

Nourrit-on fréquemment les argas, la quantité des spirilles dans les canaux excréteurs reste constamment très grande, et l'acarien constamment virulent.

Dans trois expériences, publiées antérieurement (1), nous avons vu que quinze argas, à jeun depuis cinquante-sept jours, peuvent piquer un padda sans l'infecter, sans même lui conférer l'immunité. Quinze jours après un premier repas, quatre des mêmes acariens placés sur un nouveau padda ne lui ont pas donné la spirillose, mais lui ont conféré une immunité relative. Enfin, deux de ces derniers argas nourris, huit jours après leur second repas, sur un padda neuf, lui inoculent une spirillose mortelle.

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, 1912, t. V, p. 63.

Nous avons constaté ainsi que les argas, à mesure qu'ils se nourrissent, deviennent plus aptes à transmettre la spirillose. On voit aujourd'hui que cette augmentation de la virulence à la suite de repas de sang normal, est fonction du nombre de parasites présents dans les canaux excréteurs des glandes salivaires.

TRANSMISSION DE L'INFECTION A LA DESCENDANCE

Les glandes céphaliques contiennent des spirilles. — Les glandes céphaliques contiennent toujours des spirilles et parfois en grand nombre, notamment après un repas de sang quelconque. Il fallait donc se demander si le liquide d'excrétion ne jouait pas un rôle dans la transmission de l'infection.

Après la ponte, la femelle couve ses œufs et, comme nous l'avons déjà dit, les humecte constamment du liquide qui est sécrété par les glandes céphaliques. Or, l'émission des œufs suit de près le repas de sang. Il résulte de cette coïncidence approchée que le moment où la femelle couve est précisément celui où les glandes céphaliques contiennent le plus de spirilles.

Ces parasites sont-ils capables de passer de la glande à l'œuf et de pénétrer au travers de la chitine ?

Les spirochètes traversent la membrane chitineuse des œufs d'argas. — Pour nous en rendre compte, nous avons plongé des œufs fraîchement pondus dans du sang spirillé, et nous avons vérifié sans peine que les parasites en vrilles avaient passé au travers de la membrane chitineuse d'enveloppe.

Exp. XVIII. — Le 13 février 1913 : un argas pond sous nos yeux. Dix œufs sont recueillis.

Cinq sont examinés sans qu'il nous soit possible d'y voir de spirochètes.

Les cinq autres sont placés dans du sang défibriné spirillé. Ils en sont retirés après quatorze heures, puis sont soumis à un lavage à l'eau courante pendant huit heures.

Deux œufs sont perdus au cours des manipulations. — Les trois autres sont séchés sur papier filtre ; leur contenu est prélevé à l'aide d'une fine pipette et examiné sur frottis, après coloration au violet de gentiane.

Nous y découvrons, au niveau de la tache germinative, des spirochètes de dimensions normales assez nombreux.

Infection héréditaire. — De ce que les œufs peuvent être infectés par le liquide de sécrétion des glandes céphaliques, il ne s'ensuit pas qu'ils soient toujours spirillés après la ponte. L'expérience III nous a montré que les organes génitaux renferment autant de parasites que les glandes salivaires. Les spirochètes doivent s'insinuer aussi facilement dans les ovules que dans toute autre cellule de l'argas.

Les expériences de Hindle ont démontré que chez *A. persicus*, comme chez *O. moubata*, le pouvoir infectieux était héréditaire. De notre côté, nous avons vu, après une incubation normale de sept jours, une poule infectée mortellement par piqûres de larves d'argas.

Nous devons donc retrouver le virus dans les œufs. Sous quelle forme s'y présente-t-il? Pour les partisans de l'origine spirillaire des granules, la réponse était facile : ce sont les granules, constamment présents dans les œufs, qui assurent la transmission de l'infection à la descendance.

Koch et Carter. — Cependant, dans les œufs d'*O. moubata*, Koch retrouvait fréquemment les *Sp. Duttoni*; d'autre part, Carter constatait leur présence six fois sur trente-deux examens pratiqués.

Leishman ne les a vus que plus rarement : quatre fois plusieurs centaines d'œufs examinés.

Fantham. — Chez *A. persicus*, Fantham ne rencontre *Sp. gallinarum* dans les œufs qu'après action de la température de 37 degrés.

Hindle. — Enfin Hindle considère les œufs comme constamment indemnes de spirochètes. Ceux-ci ne seraient même présents dans la larve que si l'œuf d'où elle provient a subi à 37 degrés un commencement de maturation des granules.

On voit des spirochètes dans les œufs d'argas. — Nous avons recherché, dans les œufs d'*A. persicus*, la présence de spirochètes.

Une première série d'expériences a été conduite de la façon suivante :

Les œufs sont préalablement lavés, puis leur contenu est retiré au moyen d'une fine pipette, et est porté entre lame et lamelle dans une goutte d'eau physiologique; l'examen est fait à l'ultramicroscope.

Dans un seul œuf, sur 13 pondus depuis trois jours par des argas conservés à 28 degrés, nous avons reconnu sûrement un spirille long, très mince, très mobile.

Des œufs de vingt-quatre heures nous ont donné 7 résultats négatifs pour un positif. Les spirilles trouvés chez l'œuf parasite sont au nombre de 2; ils sont mobiles, extrêmement minces et de longueur normale.

Dans une autre expérience, nous avons eu recours à une autre technique qui nous a permis de trouver un amas de spirilles agglutinés.

50 œufs de huit à dix jours, pondus à 28 degrés et maintenus à cette température jusqu'à la date de l'examen, sont, après lavage à l'eau stérile, broyés en eau physiologique. Le produit de broyage est centrifugé, puis le liquide décanté et centrifugé à nouveau. La couche superficielle du culot est prélevée pour examen. A l'ultramicroscope, on note quelques très rares spirilles isolés d'une extrême finesse et très mobiles, on y constate la présence de 3 amas, de 3 ou 4 spirochètes agglutinés. Ces amas rappellent les formes de *Sp. Duttoni* décrites par Koch dans les œufs d'*O. moubata*. Les spirilles sont courts et particulièrement grêles; on ne les voit pas enchevêtrés sans ordre, comme quand ils s'agglutinent dans le sang circulant, mais, réunis par une extrémité, ils dessinent une figure rayonnante en forme de rosace, chaque spirochète étant animé de mouvements caractéristiques. La rosace entière a des mouvements de translation propres dans le liquide.

Vaccination du padda par inoculation d'œufs d'argas. — L'extrême ténuité des spirochètes rencontrés dans ces examens nous permet de penser qu'un certain nombre d'autres, plus fins encore, ont dû passer inaperçus à l'examen direct.

Pour le mettre plus sûrement en évidence, nous avons eu recours aux inoculations.

Exp. XIX. — 10 novembre 1911 : 20 œufs d'argas (virus brésilien) conservés à 28 degrés, sont broyés en eau physiologique et inoculés à un padda.

21 novembre : le padda n'est pas infecté. Aucun des examens, faits chaque jour, n'a permis de constater la présence de spirilles. Il reçoit une grande quantité de sang virulent en même temps qu'un témoin qui meurt en huit jours. Le padda ne s'infecte pas.

Exp. XX. — 25 août 1912 : Un œuf d'argas conservé à 28 degrés est broyé et inoculé au padda A. Les examens se montrent négatifs jusqu'au 5 septembre.

5 septembre : A est inoculé avec du sang virulent en même temps qu'un témoin T.

8 septembre.	T., spirilles rares	A, sp., néant,
9 septembre.	T., sp. assez nombreux . .	A, sp., non rares.
13 septembre.	T., Meurt	A, sp., extrêmement nombreux.
13 septembre		A, meurt.

20 œufs d'argas, dont le contenu a été injecté au padda, ne donnent pas l'infection, mais confèrent l'immunité. Un seul œuf ne protège pas le padda contre une inoculation virulente.

Nous sommes donc autorisés à dire, avec les réserves faites plus haut, que 20 œufs renferment plus de 700 spirochètes, quantité qui, naturellement, ne se trouve pas accumulée dans un seul œuf.

Deux œufs infectent l'embryon de poulet. — Pour serrer les résultats de plus près, nous nous sommes adressés au réactif plus sensible qu'est l'embryon de poulet.

Une première expérience nous a permis de découvrir dans l'embryon de poulet examiné un peu tardivement (huit jours) et macéré, des spirilles non pas à l'examen direct, mais par inoculation. Une parcelle de cet embryon a conféré l'immunité au padda.

Exp. XXI. — 5 décembre 1911 : 2 œufs d'argas conservés à 28° (virus brésilien) sont à l'aide d'une fine pipette vidés de leur contenu, qui est injecté dans un œuf de poule, à l'incubateur depuis quatre jours.

14 décembre : l'œuf est examiné, on trouve un embryon macéré, collé à l'enveloppe. L'examen direct des frottis d'organes est négatif au point de vue de la présence des spirilles.

Exp. XXII. — 14 décembre : Une parcelle de l'embryon macéré de l'expérience précédente est émulsionnée dans quelques gouttes d'eau physiologique, et inoculée à un padda A dans le muscle pectoral.

20 janvier : le padda n'a pas été malade, et les examens du sang périphérique ont toujours été négatifs. Il est inoculé avec du sang spirillé en même temps qu'un témoin. Le témoin meurt en six jours. Le padda A ne prend pas l'infection.

Nous devons nous demander si cette immunité du padda, puisqu'il ne peut être question de fabrication d'anticorps dans l'embryon, était due à l'inoculation pure et simple de tissu d'embryon non spirillé, à la même période de l'incubation.

Exp. XXIII. — 15 février 1912 : Un œuf de poule est mis à l'incubateur.

27 février : après 12 jours d'incubation, l'œuf est ouvert ; il contient un

embryon normal. Des parcelles de foie et de différents tissus sont broyées en eau physiologique. L'émulsion est inoculée à un padda A.

17 mars : Le padda A est bien portant ; il reçoit une injection de sang virulent, en même temps qu'un témoin T.

A et T s'infectent en même temps, en trois jours, et meurent, le premier en dix jours, le second en douze jours.

Cette expérience montre que l'immunité acquise par le padda de l'expérience XXII est due à la présence de spirochètes dans l'embryon macéré. L'injection de deux œufs d'argas avait donc développé chez l'embryon de poulet une infection à spirilles, dont la présence avait échappé à nos examens.

Nos recherches les plus soigneuses à l'ultra-microscope, comme nous l'avons dit plus haut, ne nous ont pas permis de trouver de spirochètes dans tous les œufs d'argas.

2 fois sur 5, un œuf renferme plus de 30 spirochètes. — Nous avons essayé d'établir par inoculations à l'embryon de poulet le pourcentage des œufs abondamment infectés.

Exp. XXIV. — Il est récolté un certain nombre d'œufs d'argas, pondus cinq jours auparavant par des acariens conservés à 28 degrés. Les œufs ont été maintenus à cette température jusqu'au jour de leur utilisation.

D'autre part, 15 œufs de poule ont été placés à l'incubateur et y sont conservés depuis huit jours.

Le 25 décembre 1912, les œufs d'argas sont longuement lavés dans plusieurs eaux stériles, puis pipés un à un à l'aide d'une fine pipette, et injectés dans les œufs de poule.

L'œuf 1 reçoit le contenu de 20 œufs d'argas ; dans chacun des 14 autres (numérotés 2 à 15) on injecte le contenu d'un seul œuf d'argas.

L'examen des embryons est pratiqué à partir du 6^e jour ; nous avons, pour chacun, recherché la présence des spirochètes à l'ultra-microscope et sur frottis après coloration au violet de gentiane ou imprégnation par l'argent.

L'œuf 1, inoculé avec 20 œufs d'argas, contient un embryon mort. A l'ultra-microscope dans une goutte d'émulsion de foie en eau physiologique, on voit des spirilles mobiles. Par coloration, des spirilles peu nombreux sont vus dans le foie.

L'examen des 14 autres œufs, inoculés chacun avec un œuf d'argas, a permis de constater, chez 6 des embryons, la présence de rares spirochètes ; trois fois les spirilles mobiles ont été vus à l'état frais.

Dans les 8 autres œufs il ne nous a pas été possible de déceler la présence de spirilles.

Dans cette expérience, 6 œufs d'argas sur 14, soit environ 40 p. 100, inoculés à l'embryon de poulet de huit jours, lui ont

donné une spirillose décelable après six jours, avec présence de spirochètes dans le sang et les organes. Nous pouvons donc dire que les œufs d'argas, dans la proportion de 40 p. 100, renferment plus de 30 spirochètes. Les autres en contiennent certainement aussi, puisque toutes les larves ou au moins tous les argas adultes sont infectés : ils en renferment un nombre moindre. Mais nous ne possédons pas de moyen de le prouver expérimentalement. Ici encore on peut attaquer nos chiffres et dire que les spirochètes des œufs d'argas sont peut-être plus virulents que ceux du sang de padda. Cette objection ne nous paraît pas fondée. Nous en avons eu souvent la preuve, et un exemple en sera trouvé dans l'expérience II du présent mémoire. Dans le liquide cœlomique d'argas qui, broyés et injectés au padda lui donnent l'immunité, on rencontre souvent des spirilles en assez grand nombre. Cette observation indique, au moins, que les parasites venant de l'argas ne jouissent pas de propriétés virulentes spéciales et beaucoup plus énergiques que celles des spirochètes du sang de padda. D'autre part, le virus avec lequel toutes nos expériences ont été faites a une source commune, et rien ne nous permet de supposer qu'il change de caractères en passant du padda à l'argas ou de l'argas au padda.

Un fait qui a été établi dans une note antérieure et dans notre précédent mémoire, indique que si la virulence ne varie pas, le calibre des spirochètes se modifie considérablement. Les parasites que l'examen direct décèle dans les œufs sont d'une extrême ténuité. Cependant il semble difficile d'admettre que 30 spirochètes de cette taille passent inaperçus à l'ultramicroscope. Nous sommes donc amenés à considérer qu'ici, comme dans le liquide cœlomique, il s'en trouve de plus fins encore, invisibles par les moyens d'exploration que nous possédons, mais qui perpétuent l'infection dans la descendance.

CONCLUSIONS.

1° L'injection d'une même quantité de pulpe d'argas broyés donne tantôt l'infection, tantôt l'immunité.

2° Le pouvoir infectant dépend du nombre de spirilles que les acariens contiennent.

3° On peut mesurer la dose infectante, la dose vaccinnante et celle qui reste inerte.

4° Tous les organes des argas sont envahis par les parasites.

5° Les spirochètes passent du cœlome dans les acini des glandes salivaires et se rassemblent dans le canal excréteur.

6° Le liquide salivaire sert de véhicule à l'infection.

7° Les spirochètes se trouvent en grand nombre dans les glandes céphaliques et peuvent pénétrer au travers de la membrane chitineuse des œufs d'argas.

8° Les œufs d'*A. persicus* renferment des spirochètes. Un seul peut en contenir plus de 30.

RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES
SUR LA VACCINOTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE
PAR LE VIRUS SENSIBILISÉ DE BESREDKA

par MM. ARDIN-DELTEIL, L. NÈGRE et M. RAYNAUD.

I. — RECHERCHES CLINIQUES

Nous avons entrepris, depuis plus d'un an, l'étude du traitement de la fièvre typhoïde par les vaccins antityphiques (vaccin phéniqué et vaccin sensibilisé de Besredka). Nos premières observations nous avaient permis de constater l'efficacité plus marquée et l'innocuité du vaccin de Besredka. Nous avons poursuivi nos recherches uniquement avec ce dernier vaccin en essayant de préciser expérimentalement son mode d'action. Ce sont ces résultats que nous désirons exposer aujourd'hui. Mais nous tenons auparavant à remercier bien sincèrement M. Besredka d'avoir toujours mis à notre disposition, avec une grande obligeance, toutes les quantités de vaccin dont nous avons eu besoin et de nous avoir ainsi permis de poursuivre nos recherches.

Celles-ci portent actuellement sur quarante-huit observations. Chez tous nos malades, le diagnostic clinique fut confirmé par la séro-réaction de Widal et pour plusieurs par la culture positive du sang; mais cette dernière n'a été faite que dans les cas où le séro-diagnostic pouvait paraître douteux. Rien ne fut changé au traitement général des malades, tel qu'il était normalement institué auparavant.

Nous avons suivi tout d'abord, pour cette vaccination curative, les indications données par Metchnikoff et Besredka pour la vaccination préventive : nous faisons, à sept ou huit jours d'intervalle, deux injections de 1 et 2 centimètres cubes. Il nous a paru dans la suite plus avantageux de rapprocher les injections et d'élever progressivement la quantité injectée. Nous avons pratiqué en général quatre injections à trois jours d'intervalle;

la première de 1 cent. cube, la seconde de 2 cent. cubes et les deux dernières de 3 cent. cubes.

Les injections ont toujours été bien supportées; elles n'ont jamais aggravé, même passagèrement, l'état du sujet.

Localement, elles ont donné lieu à des réactions variables, mais toujours plus accentuées que celles observées chez les individus sains, injectés à titre prophylactique. On doit les considérer comme de véritables culi-réactions dues à la sensibilisation de l'organisme.

Sur quarante-huit malades, nous comptons un décès, et deux rechutes, en y comprenant le cas d'un malade qui reçut par erreur et sans dommage 5 cent. cubes de vaccin à la fois et chez lequel le traitement fut suspendu immédiatement.

Tous les malades ont guéri dans un temps plus ou moins court, mais toujours subordonné à la date de la première injection.

Nous pouvons répartir nos observations en deux groupes :

Premier groupe. — Chez trente-deux malades injectés du premier au dixième jour, l'évolution de la fièvre typhoïde fut de 23,4 journées.

Un seul fit une rechute : celui signalé plus haut comme ayant reçu en une seule fois 5 cent. cubes de vaccin et chez lequel le traitement fut suspendu. On ne compte aucun décès.

Deuxième groupe. — Chez seize malades injectés au delà du dixième jour, la maladie a duré en moyenne 34,6 journées. Ce groupe comprend une rechute et un décès par perforation intestinale.

Nous rapportons comparativement, dans le tableau ci-dessous, les résultats des cas non traités par la vaccinothérapie et de ceux traités par le vaccin sensibilisé.

	NON TRAITÉS	TRAITÉS PAR LE VACCIN
Nombre de cas	179 »	48 » /
Rechutes	9,75 p. 100	4,16 p. 100
Décès.	8,38 —	2,08 —
Moyenne des jours de maladie	32,7 p. 100	26,84 p. 100
Traités du premier au dixième jour.		23,4 —
Traités au delà du dixième jour.		34,6 —

En somme, la vaccinothérapie semble influencer favorable-

ment l'évolution de la maladie, et son action est d'autant plus efficace qu'elle est instituée plus près du début de l'infection.

Ainsi, dans le premier groupe, nous n'avons qu'une seule rechute favorisée peut-être par l'erreur commise et pas un seul décès. La durée de la maladie paraît nettement écourtée.

Le deuxième groupe comprend une rechute et un décès ; de plus, la durée n'est pas raccourcie.

Nous avons observé, en outre, que le vaccin sensibilisé provoque une amélioration notable de l'état général avant même d'influencer la courbe thermique. Dès le troisième ou quatrième jour après la première injection, le malade, jusque-là prostré, sort de sa stupeur et accuse un bien-être particulier. Le fait observé chez plusieurs sujets a été dans certains cas extrêmement net.

Il ressort donc de ces faits que :

1° La vaccinothérapie semble bien diminuer la gravité de la maladie. Elle diminue le nombre des rechutes et des décès.

2° Elle paraît en abrégé la durée, d'autant plus que le traitement est institué plus près du début de l'infection.

II. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Nous avons voulu compléter ces observations cliniques en étudiant, chez nos malades, la marche de l'immunisation.

Il était intéressant en effet de rechercher par les procédés de laboratoire s'il existait une différence dans le degré d'immunisation entre les typhiques traités et ceux qui n'avaient pas été soumis à la vaccinothérapie, et de constater de quelle façon s'établissait cette immunisation.

Nous avons complété ces recherches en étudiant les réactions humérales de deux lots de lapins, le premier lot vacciné avec des bacilles vivants, le deuxième lot avec des bacilles vivants sensibilisés. Notre étude a porté sur le pouvoir agglutinant, sur le pouvoir bactéricide et sur les anticorps.

A. — ÉTUDE DES RÉACTIONS HUMÉRALES DES LAPINS VACCINÉS.

Les lapins ont reçu sous la peau les mêmes quantités de bacilles, les uns vivants, les autres vivants sensibilisés, émul-

sionnés en eau physiologique. Chaque centimètre cube de cette émulsion représentait 1/100 de culture sur gélose de vingt-quatre heures.

Les injections ont été réparties de la manière suivante :

31 octobre	1 cent. cube.
1 novembre	2 cent. cubes
13 —	2 —
16 —	3 —
30 —	3 —
5 décembre	3 —
Les saignées ont été faites le	8 novembre.
Les saignées ont été faites le	18 —
Les saignées ont été faites le	27 —
Les saignées ont été faites le	12 décembre.
Les saignées ont été faites le	26 —

et chaque fois le sérum des lapins a été étudié au point de vue des agglutinines, du pouvoir bactéricide et des anticorps.

Le pouvoir agglutinant était recherché microscopiquement après quatre heures de contact à la température du laboratoire. Pour la recherche du pouvoir bactéricide, le procédé employé a été le suivant :

Le sérum, après avoir été chauffé trente minutes à 56 degrés, était mis en contact pendant vingt-quatre heures à la température du laboratoire avec une culture de bacilles typhiques en bouillon, dans la proportion de 1 de sérum pour 10 de culture. On ajoutait au mélange une quantité d'alexine de cobaye égale à celle de sérum, et on faisait un tube témoin avec l'alexine et la culture dans la même proportion. Après un contact de vingt-quatre heures, on ensemait un tube de 10 cent. cubes de bouillon, avec une ose du mélange. Un deuxième tube de bouillon de 10 cent. cubes était ensemencé avec III gouttes du premier tube, puis on portait VI gouttes du deuxième tube de bouillon dans un tube de gélose qu'on coulait en boîte de Pétri. La numération des colonies était faite après vingt-quatre heures de séjour à 37 degrés.

Pour avoir des résultats comparables, tous les chiffres donnés sont rapportés à une proportion de cent colonies de bacilles typhiques dans les tubes témoins.

Les anticorps ont été recherchés dans des dilutions de plus en plus étendues de sérum par la méthode de Bordet-Gengou.

La réaction se faisait toujours en faisant varier les proportions de sérum en présence de quantités fixes d'alexine et d'antigène. (Dose minima d'alexine permettant l'hémolyse au titrage, et dose maxima d'antigène n'empêchant pas l'hémolyse.) L'an-

tigène était une émulsion de bacilles typhiques vivants en eau physiologique.

Tous les résultats obtenus ont été consignés dans le tableau suivant. Ils sont exprimés en doses d'anticorps par centimètre cube de sérum d'animal ou de malade traité. Dans nos expériences, la dose minima d'anticorps est celle capable de dévier la dose minima d'alexine. Le titre en unités d'anticorps est donc exprimé par la formule suivante :
$$\frac{1 \text{ (alexine)}}{\text{quantité de sérum ayant dévié}}$$

TABLEAU N° I.

INJECTIONS .	31 oct.	4 nov.	13 nov.	19 nov.	30 nov.	5 déc.
VOLUME . .	1 c. c.	2 c. c.	2 c. c.	3 c. c.	3 c. c.	3 c. c.
SAIGNÉES	8 nov.		18 nov.	27 nov.	12 déc.	26 déc.
<i>Pouvoir agglutinant.</i> {	B. vivants.	1/500	1/5000	1/10000	1/10000	1/5000
	B. sensibilisés.	1/100	1/1000	1/1000	1/1000	1/1000
<i>Pouvoir bactéricide.</i> {	B. vivants.	95	65	31	56	60
	B. sensibilisés.	90	51	30	16	4
	B. témoins.	100	00	100	100	100
<i>Anticorps.</i> {	B. vivants.	0	0	2	10	10
	B. sensibilisés.	0	2	10	10	100

On voit que le pouvoir agglutinant du sérum des lapins injectés avec les bacilles vivants sensibilisés reste très inférieur à celui du sérum des lapins traités avec les bacilles vivants. Pour les bacilles sensibilisés, il ne dépasse pas 1/1000. Pour les bacilles vivants, il atteint 1/10000.

Pour le pouvoir bactéricide, la différence est très nette également, mais en sens opposé. Chez les lapins traités avec les bacilles vivants, le pouvoir bactéricide est peu marqué. Chez les lapins traités avec les bacilles sensibilisés, le pouvoir bactéricide augmente progressivement à mesure que croît le nombre des injections et, dix jours après la dernière inoculation, il atteint son point le plus élevé.

Les anticorps ont apparu plus tardivement chez les lapins injectés avec les bacilles vivants, que chez ceux injectés avec les bacilles vivants sensibilisés. Enfin, dix jours après la der-

nière injection, les anticorps ont une proportion dix fois moins forte chez les premiers que chez les seconds.

En résumé, à l'avantage des lapins inoculés avec les bacilles vivants : pouvoir agglutinant plus élevé ; à l'avantage des lapins inoculés avec les bacilles sensibilisés : pouvoir bactéricide plus élevé, apparition plus rapide des anticorps, proportion plus grande d'anticorps à la fin de l'immunisation.

B. — ÉTUDE DES RÉACTIONS HUMORALES DES TYPHIQUES TRAITÉS PAR LE VACCIN DE BESREDKA ET DES TYPHIQUES NON TRAITÉS.

Comme pour les lapins, nos recherches ont porté sur le pouvoir agglutinant, sur le pouvoir bactéricide et sur les anticorps. La technique employée a été la même.

Le pouvoir agglutinant, le pouvoir bactéricide et les anticorps ont été dosés au début de la maladie, avant la première injection. Les autres titrages ont été faits au cours de la maladie, et le dernier au cours de la convalescence.

Les résultats que nous avons obtenus sont exposés dans le tableau suivant :

TABLEAU N° II.

		13 DÉC.	18 DÉC.	26 DÉC.	10 JANV.
<i>Pouvoir agglutinant.</i>	Charm...	1/1000	1/1000	1/100	1/1000
	Tus...	1/1000	1/100	1/100	1/1000
	Bor...	1/500	1/1000	1/1000	1/1000
<i>Pouvoir bactéricide.</i>	Charm...	238	40	35	54
	Tus...	194	50	60	10
	Bor...	96	13	4	42
	B. témoin.	100	100	100	100
<i>Anticorps.</i>	Charm...	10	10	100	300
	Tus...	0	100	100	300
	Bor...	10	10	100	300

Les typhiques non traités n'ont pas été suivis de la même façon, mais nos recherches, qui portent sur un grand nombre de malades à différentes périodes de la maladie, nous permettent d'établir les variations des réactions humorales au cours de l'évolution de la fièvre typhoïde.

Le pouvoir agglutinant du début de la maladie oscille entre

le 1/100 et le 1/1000. A la fin de la maladie, il est plus élevé et varie entre le 1/1000 et le 1/10000.

Le pouvoir bactéricide, nul au début de la maladie, est très peu marqué à la fin. Le nombre des germes tués n'est jamais supérieur à 50 p. 100.

Au début de la maladie, le titre du sérum en unités d'anticorps varie entre 2 et 10. A la fin de la maladie, il s'élève à 100 ou 200. Il atteint très rarement 300.

Si nous comparons les chiffres obtenus avec les typhiques traités et les typhiques non traités, nous voyons les différences suivantes :

1° Le pouvoir agglutinant ne s'élève pas sous l'influence de la vaccinothérapie ;

2° Le pouvoir bactéricide est beaucoup plus élevé chez les typhiques traités que chez les typhiques non traités. Il augmente progressivement jusqu'à la fin de la maladie, à mesure que le nombre des injections grandit. Le nombre des germes tués arrive toujours à dépasser la proportion de 50 p. 100 ;

3° Les anticorps apparaissent plus rapidement chez les malades traités que chez les non traités et, à la fin de l'immunisation, présentent toujours un titre atteignant 300 unités, ce qui est bien rarement observé chez les typhiques non traités.

Ces résultats concordent d'une façon absolue avec ceux qui ont été obtenus chez les lapins, et ils nous permettent de formuler les avantages de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Besredka de la manière suivante :

1° Augmentation plus rapide du pouvoir bactéricide du sérum ;

2° Pouvoir bactéricide élevé du sérum à la fin des injections ;

3° Apparition plus rapide des anticorps ;

4° Quantité plus grande d'anticorps.

Ces faits précis s'ajoutent aux constatations encourageantes faites en clinique pour conclure aux bons effets de la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Besredka.

RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE VÉGÉTALE

par P. MAZÉ

(DEUXIÈME MÉMOIRE) (1).

(Avec la planche XII.)

I

RELATIONS ENTRE LA CONSTITUTION DES SOLUTIONS NUTRITIVES ET LA RICHESSE MINÉRALE DU MAÏS.

La fonction excrétrice des racines, la sudation foliaire sont les deux moyens que la plante met en œuvre pour éliminer les substances minérales qu'elle n'utilise pas.

Le jeu normal de la première fonction se trouve entravé dans les solutions minérales où on provoque l'accumulation des substances résiduelles.

Il est donc facile de prévoir que la plante doit s'arrêter dans son évolution lorsqu'elle est assujettie à puiser ses aliments dans un milieu dont la réaction alcaline ou acide s'élève graduellement.

Cette déduction s'est vérifiée pour les plantes alimentées avec du nitrate de sodium et du sulfate d'ammonium, elle s'est trouvée en défaut lorsque l'aliment azoté était le chlorure d'ammonium.

Ce fait ne peut pas être considéré comme un simple accident; il convient donc de revenir sur ce point; on n'a pas, du reste, le droit de s'en étonner :

Des aliments de nature chimique aussi différente ne peuvent pas réagir de la même façon sur l'économie de la plante; et si, en apparence, ils conduisent généralement au même résultat pratique, c'est parce que la plante lutte comme tous les êtres

(1) Voir les *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXV, p. 705, 1911.

vivants contre les influences défavorables que lui créent les conditions de milieu; celles que lui imposent des solutions nutritives non renouvelées nous sont maintenant connues; mais celles qui résultent d'une différence d'état chimique de l'ordre de celle qui existe entre le sulfate et le chlorure d'ammonium demeurent sans explication.

J'exposerai dans ce mémoire les recherches que j'ai entreprises pour dissiper cette obscurité et, comme elles m'ont permis de poursuivre simultanément plusieurs problèmes, j'envisagerai la question de la nutrition du maïs dans toute sa généralité.

Mes investigations ont porté sur trois groupes de facteurs dont les influences combinées commandent le jeu des phénomènes qui concourent à la fécondation et à la fructification; ce sont :

1° L'absorption et l'emmagasinement des substances minérales suivant la nature des solutions nutritives et leur concentration, suivant aussi l'âge de la plante;

2° L'utilisation de l'eau, élément qui tient évidemment la première place parmi les substances indispensables à la vie, soit comme matière fondamentale du milieu protoplasmique, soit comme aliment de la cellule;

3° L'observation directe de l'ensemble des conditions nécessaires à la fructification.

Comme on le voit, il ne s'agit pas d'entreprendre une étude qui n'a pas été abordée, mais bien de la conduire suivant une méthode nouvelle, plus souple, plus sûre et aussi bien plus féconde, car les résultats qu'elle va donner conduiront à une conception nettement différente de celle que l'on professe en ce moment sur la nutrition des végétaux.

Les relations de la plante avec le milieu extérieur m'ont permis de préciser l'existence de fonctions jusqu'ici mal définies; on verra que les phénomènes observés ne sont que l'image des conditions physiologiques internes de la plante.

Je montrerai que la fertilité d'un sol ne peut pas être considérée comme proportionnelle à sa richesse en aliments minéraux; la fertilité dépend étroitement de l'existence de constituants solubles, comme le calcaire et même l'humus dans certains cas, dont l'abondance détruit cette harmonie qui doit

exister entre les divers aliments du sol et qui se traduit dans ce que j'ai appelé les rapports physiologiques.

L'eau est considérée comme le véhicule des aliments minéraux du sol ; on en déduit que la plante évapore un volume d'eau proportionnel à sa concentration en éléments fertilisants ; j'établirai au contraire que la quantité d'eau évaporée par le maïs est constante pour un même poids de matière végétale élaborée, ce qui veut dire qu'une solution nutritive s'évapore moins, ou aussi, ou plus vite qu'elle s'épuise en éléments fertilisants, suivant sa concentration.

Il nous sera ensuite loisible de passer en revue les conditions qui favorisent ou empêchent la fructification, en envisageant à la fois celles qui sont spéciales à la méthode de recherches employée et celles qui sont applicables à la pratique ordinaire de la grande culture.

II

EMMAGASINEMENT

DES MATIÈRES MINÉRALES DANS LES DIVERS ORGANES DE LA PLANTE.

La question de la répartition des matières minérales dans les végétaux a fait l'objet d'un nombre considérable d'études ; les conclusions qui en découlent dénotent un certain flottement ; c'est ce qui m'a décidé à les reprendre (introduction premier mémoire).

Je considérerai d'abord la masse totale des cendres des divers organes. Pour suivre en détail l'absorption, l'emménagement des éléments envisagés individuellement, il convient en effet de bien fixer les conditions du problème, de déterminer les causes qui influent sur la fructification, afin d'aborder en connaissance de cause ce travail un peu long.

Les matériaux d'études que j'ai utilisés sont les mêmes que ceux qui m'ont servi à établir les conclusions du premier mémoire.

Le tableau I donne sur la richesse minérale moyenne des divers organes du maïs, des renseignements que je vais discuter avec soin.

Je rappelle que la solution employée a la composition suivante :

Nitrate de sodium	0,6617
Sulfate d'ammonium	0,314
Phosphate de potassium neutre à la phénolphthaléine	1 "
Sulfate de magnésium + 7 aq.	0,2
Sulfate ferreux + 7 aq.	0,1
Chlorure de zinc	0,05
Silicate de potassium	0,05
Chlorure de manganèse	0,05
Carbonate de calcium	2 "
Eau du robinet	1.000 "

Pour l'abréger, je l'appellerai $P \times 1$. Diluée deux et quatre fois, elle a fourni les milieux $P \times 1/2$ et $P \times 1/4$.

Les maïs ne se sont pas développés dans la solution $P \times 1$ où l'azote total se trouve par parts égales à l'état de nitrate de sodium et de sulfate d'ammonium.

Ce résultat doit être attribué à ce fait que les cultures, au lieu d'être exposées en plein vent, ont été placées dans une véranda fermée (premier mémoire, Pl. VII), où la température est beaucoup plus élevée qu'au dehors.

En remplaçant les deux composés azotés de $P \times 1$ par un seul, contenant un poids égal d'azote minéral, j'ai préparé quatre liqueurs qui sont respectivement : $P \times 1 \text{ NO}_3\text{Na}$, $P \times 1 \text{ NO}_3\text{NH}_4$, $P \times 1 \text{ SO}_4(\text{NH}_4)_2$ et $P \times 1 \text{ NH}_4\text{Cl}$. Les plantes se sont bien développées dans ces dernières solutions; mais je dois dire que la reprise de la végétation, après le transvasement des plantules des tubes de germination dans les flacons de culture, s'est faite avec quelques irrégularités: il en est résulté des avances ou des retards qui se traduisent dans le tableau I, par des différences de poids qui ne concordent pas avec les différences d'âge. Ce détail ne présente aucun inconvénient en ce qui concerne la valeur des conclusions qui résultent de l'étude que je vais entreprendre.

J'ajouterai enfin que toutes les plantes dont je vais écrire l'histoire appartiennent à ces diverses séries de cultures, celles de la planche XII mises à part. Toutes proviennent de graines appartenant au même épi; la plupart ont été mises en culture le 23 et le 24 avril 1910; quelques-unes sont du 13 mai 1910; ces dernières, peu nombreuses, seront signalées en temps opportun.

Le tableau I porte une lacune; il ne renferme aucune plante appartenant à la série $P \times 1 \text{ NH}_4\text{Cl}$; ce fait n'est pas le résultat d'un oubli, mais d'une déduction prématurée qui m'avait conduit à identifier le rôle acidifiant des acides sulfurique et chlorhydrique des sulfate et chlorure d'ammonium.

Le fait le plus saillant qui découle de ces résultats est celui qui ressort des chiffres de la colonne 5; ces chiffres expriment la richesse minérale des feuilles; ils indiquent que ces organes renferment une quantité à peu près constante de cendres, quelles que soient la nature de la solution nutritive et sa concentration; c'est à peine si l'on constate une légère diminution avec l'âge, ou mieux, avec le poids des plantes. Cette variation, mise en regard des différences que l'on observe dans la tige et les racines, est pour ainsi dire négligeable.

Tableau I.

SOLUTIONS	N ^{os} d'ordre.	AGE des plantes. jours.	POIDS sec des plantes. Grammes.	POIDS DES CENDRES P. 400 DE MATIÈRES SÈCHES				ALCALINITÉ EN NaOH P. 400 DE CENDRES			
				Tiges.	Feuilles.	Racines.	Gaînes.	Tiges.	Feuilles.	Racines.	Gaînes.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$P \times 1/4$	1	25	2,975	42,31	12,83			23,35	21,33	"	"
	2	31	4,330	10,15	41,65	11,73		37,68	24,12	17,25	"
	3	45	9,480	7,79	7,90	10,39	10,23	30	21,98		22,64
	4	53	8,560	8,57	8,54	8,70		25,24	24,60	24,01	"
$P \times 1/2$	5	25	2,420	46,24	41,41			21,30	47,80	"	"
	6	31	3,210	17,23	12,62			20,86	13,47	"	"
	7	45	43,320	47,35	10,42	43,11	11,58	26,77	49,42	42,73	26,95
	8	53	14,380	41,60	11,77	42,38		20,42	23,95	43,94	"
$P \times 1 \text{ NO}^3\text{Na}$	9	25	4,875	20,06	14,40			28,45	93,81	"	"
	10	31	2,100	18,50	14,66			31,31	27,83	"	"
	11	45	13,730	20,24	42	24,48	17,08	27,51	24,21	25,32	31,64
	12	53	9,390	48,84	42,04	46,40		28,09	24,62	25,36	"
$P \times 1 \text{ NO}^3\text{NH}_4$	13	25	1,070	45,35	43,95			46,28	46,78	"	"
	14	31	2,010	43,82	43,46			49,28	43,60	"	"
	15	45	17,290	22,73	41,83	44,04	49,46	21,97	48,02	45,60	22,68
	16	53	8,070	45,65	42,14	43,75		49,45	9,74	13,25	"
$P \times 1 \text{ SO}^4(\text{NH}_4)_2$	17		40,975	18,97	11,76	12,08		14,77	5,24	3,61	"
	18		8,630	13,81	11,58	12,92		14,96	9,32	1,50	"
$P \times 1/2 \text{ SO}^4(\text{NH}_4)_2$	19		40,665	43,81	41,64	7,81		45,41	7,71	7,53	"
	20		8,260	9,63	41,20	14,53		5,02	8,66	3,16	"

Cette constance a sa raison d'être; il est légitime de l'attribuer aux fonctions de la feuille, qui ne s'accomplissent normalement qu'avec le concours d'une quantité déterminée et d'un nombre donné d'éléments minéraux.

Dans la tige et les racines, la variation est sensible; elle s'exerce dans le sens de la richesse minérale des solutions nutritives; leur teneur en cendres est plus élevée dans les solutions $P \times 1/2$ que dans la solution $P \times 1/4$, plus grande aussi dans les solutions $P \times 1$ que dans $P \times 1/2$ (colonne 5).

Les règles précédentes souffrent cependant en apparence quelques exceptions qu'il faut souligner; les plantes n° 3 et 4, solution $P \times 1/4$, accusent une pauvreté relativement sensible en cendres; cela tient à ce que ces plantes avaient déjà épuisé leurs solutions respectives en substances minérales, et vivaient sur leurs réserves; la migration des racines et de la tige vers les feuilles a donc déjà fait son œuvre.

Ainsi apparaît le rôle de magasins d'aliments minéraux joué par la tige et les racines vis-à-vis des feuilles dont le poids continue d'augmenter; la richesse relative en cendres des organes foliacés tend alors vers le taux minimum indispensable aux diverses fonctions qui leur sont dévolues.

La même observation s'adresse à la plante n° 8, solution $P \times 1/2$.

Si maintenant nous considérons le poids des plantes, on constate que la teneur en cendres augmente avec le développement du végétal; cette conclusion résulte de l'examen des séries $P \times 1 \text{ NO}^3\text{Na}$, $P \times 1 \text{ NO}^3\text{NH}^4$, $P \times 1 \text{ SO}^4(\text{NH}^4)^2$ et $P \times 1/2 \text{ SO}^4(\text{NH}^4)^2$. Mais il faut remarquer qu'il ne s'agit que de plantes qui n'ont pas atteint la floraison; celles qui sont parvenues à ce degré de développement ne peuvent pas fournir de renseignements intéressants concernant l'emmagasinement des matières minérales, puisque celles-ci émigrent à partir de ce moment vers les organes fructifères.

La nature des solutions influe sensiblement sur le poids des cendres des tiges et des racines; il est plus élevé dans la série $P \times 1 \text{ NO}^3\text{Na}$ que dans la série $P \times 1 \text{ SO}^4(\text{NH}^4)^2$; mais ce qui est plus frappant, c'est de constater que la richesse des plantes de la série $P \times 1 \text{ NO}^3\text{NH}^4$ est à peu près la même que celle des deux précédentes; nous touchons ici à un fait d'une grande importance pratique, car il ressort de cette constatation que la plante peut emmagasiner une plus grande somme de matières minérales lorsqu'on ne lui offre que des éléments utiles. C'est bien en effet une plus grande somme qu'il faut dire, car l'incinération détruit l'acide nitrique et l'ammoniaque et affecte donc bien plus les cendres de la série $P \times 1 \text{ NO}^3(\text{NH}^4)$ que celles des deux autres séries.

Comme ces éléments trouvent leur emploi au moment de la fructification, il est logique de déduire de ce fait que le rendement en grains sera toujours plus élevé chez les plantes placées dans les conditions de celles de la série $P \times 1 \text{ NO}^3(\text{NH}^4)$; j'ai déjà dit qu'il devait en être ainsi pour une autre raison qui réside dans la gêne fonctionnelle imposée au végétal par la présence d'éléments étrangers qui ne peuvent être que nuisibles.

Jusqu'ici, l'expérience n'a justifié que partiellement ces déductions; il faut tenir compte en effet d'un autre facteur que je

n'étais pas encore en mesure de pressentir : la tolérance de la plante vis-à-vis des substances qu'elle rencontre communément en excès dans la terre, telles que la soude, la chaux et le chlorure.

L'étude de l'alcalinité des cendres fournit également des indications précieuses sur les conditions physiologiques internes de la plante. Le nitrate de sodium augmente l'alcalinité; d'abord parce que l'acide nitrique ne reste pas dans les cendres, et ensuite parce que la soude est neutralisée par les acides organiques élaborés par le végétal.

Le sulfate d'ammonium produit nécessairement l'effet inverse.

Entre ces deux extrêmes se place le nitrate d'ammonium, assimilable sans résidu; mais il faut remarquer que l'azote du nitrate d'ammonium se répartit sur les divers acides et bases de la solution nutritive en raison des échanges qui s'accomplissent, pendant la stérilisation surtout, entre les composés qui la constituent; l'acide nitrique et l'ammoniaque ne peuvent donc pas être assimilés en quantités équimoléculaires, comme le prouvent les chiffres du tableau V.

Le fait qui nous intéresse, c'est que l'alcalinité des cendres se maintient à égale distance de celle que l'on a observée chez les plantes des séries $P \times 1 \text{ NO}_3\text{Na}$ et $P \times 1 \text{ SO}_4(\text{NH}_4)_2$.

Il en résulte que les éléments résiduels alcalins provoquent la formation d'acides organiques; les résidus acides l'empêchent au contraire dans la mesure où ils s'accumulent dans le végétal.

Si les deux groupes de résidus s'accumulent simultanément dans les tissus, ils se neutralisent; c'est ce qu'on observe dans la série $P \times 1/2$, où la solution nutritive renferme des quantités équivalentes d'azote nitrique et d'azote ammoniacal, laissant comme résidu du sulfate de sodium; l'alcalinité des cendres est à peu près la même que dans la série $P \times 1 \text{ NO}_3\text{NH}_4$.

On conçoit que les plantes traduisent ces différences de conditions internes de diverses façons. Une des conséquences qui en découlent tombe sous les sens : les tiges, les gaines des feuilles prennent avec l'âge une couleur rouge violacé chez les maïs alimentés avec du nitrate de sodium; les racines sont jaunâtres. Là, au contraire, où les aliments résiduels sont

Tableau II.

NATURE DES SOLUTIONS		N ^{os} D'ordre	Durée de séjour des sol. dans les sol. fines incomplètes. En jours.	Poids sec. des plantes. Gr.	CENDRES P. 100 PARTIES DE POIDS SEC DES PLANTES		ALCALINITÉ en NaOH P. 100 DE CENDRES	
Solutions nourricières.	Solution incomplète.				Tiges.	Racines.	Tiges.	Racines.
P	1 NO ³ NI ³	1	39	50.10	2.13	8.54	21.44	27.71
P	1 SO ⁴ NI ³	2	40	47.90	3.70	8.95	24.73	10.9
P	1 NO ³ Na	3	48	27.38	3.72	11.84	27.12	33.54
P	1 NO ³ NI ³	4	47	39.65	1.91	7.17	12.77	11.90
P	1 NI ³ Cl	5	59	13.34	2.66	6.66	5	1.64
P	1 NO ³ Na	6	61	33.015	6.73	17.12	23.47	19.72
	Phosphate de K neutre, 1 p. 1000.							3.45
								25.35

acides, la plante conserve sa couleur verte et les racines restent tout à fait blanches.

A côté des chiffres que je viens de passer en revue, j'en ai placé quelques-uns qui se rapportent aux cendres des gaines; ils montrent que ces organes jouent vis-à-vis des cendres le même rôle que la tige.

III

INFLUENCE DES SOLUTIONS INCOMPLÈTES SUR LA RÉPARTITION DES CENDRES DANS LE MAÏS.

Lorsqu'on remplace les solutions complètes par de l'eau distillée ou par des solutions pourvues d'un seul élément nutritif, on fait mieux ressortir le rôle de magasins de réserve que la tige et les racines remplissent vis-à-vis des substances minérales.

Comme on peut s'en rendre compte, les chiffres du tableau II viennent à l'appui de cette déduction.

La tige et les racines perdent leurs cendres au profit des organes foliacés dont la richesse moyenne, en matières minérales, reste beaucoup plus élevée. Ces faits sont d'accord avec les conclusions tirées du tableau I.

L'alcalinité des cendres reflète nécessairement la composition de la solution incomplète correspondante.

Il faut remarquer encore la constance relative de la richesse minérale des feuilles; on peut considérer comme un minimum le chiffre de 7 p. 100.

Le n° 6 semble déroger à ces règles; cela provient de ce que cette plante a été maintenue dans la solution phosphatée jusqu'à la mort des feuilles; la tige et les racines n'avaient pas péri au moment où on a arrêté l'expérience.

Avant de se dessécher, les feuilles perdent par combustion une partie de leurs matières organiques; elles abandonnent une autre fraction aux autres organes; les matières minérales émigrent aussi vers la tige et les racines; les feuilles desséchées perdent cependant proportionnellement moins de cendres que de matières organiques, si bien que le taux de matières minérales s'élève dans ces organes morts.

Cette conclusion a été établie directement en évaluant les centres des feuilles des plantes n° 3 et 4, série $P \times 1/4$, tableau III. Ces deux plantes donnaient des signes de disette minérale bien avant la fin de l'expérience; ils se traduisaient par le jaunissement et la dessiccation des feuilles de la base de la tige. En comparant les cendres des feuilles mortes à celles des feuilles vertes qui les suivaient immédiatement, j'ai obtenu les chiffres du tableau III, qui justifient les conclusions précédentes relatives à la plante n° 6.

Tableau III.

		CENDRES p. 100 de poids sec.	ALCALINITÉ EN NaOH p. 100 de cendres.
Plante n° 3 solution $P \times 1/4$	Feuilles mortes . . .	18,03	32,14
	Feuilles vivantes. . .	12,73	38,37
Plante n° 4 solution $P \times 1/4$	Feuilles mortes . . .	16,65	30,59
	Feuilles vivantes. . .	10,57	30,87

IV

EXOSMOSE RADICULAIRE.

J'ai suivi sur les diverses séries de plantes que je viens de passer en revue, les changements de réaction qui surviennent

dans la solution nutritive sous l'influence des excrétions radicales.

Ils sont consignés dans le tableau IV, où les mêmes numéros désignent les mêmes plantes que dans les tableaux I et II.

Tableau IV.

PLANTES VÉGÉTANT DANS DES SOLUTIONS COMPLÈTES.

	VOLUME DE SOLUTION restant dans le flacon en cent. cubes.	RÉACTION DU LIQUIDE en milligr. de SO^4H^2 ou de NaOH par litre.
1.	2195,2	Acide 29,4
2.	2047 »	Acide 29,4
3.	2302 »	Acide 49,6
4.	4449 »	Neutre
5.	2255 »	Acide 39,2
6.	2005 »	Acide 39,2
7.	977 »	Acide 49,6
8.	471 »	Neutre
9.	2664 »	Acide 39,2
10.	2119 »	Acide 53,5
11.	996 »	Alcaline 215 »
12.	1462 »	Alcaline 190 »
13.	2392 »	Acide 78,4
14.	2569 »	Acide 117,6
15.	504 »	Acide 215,6
16.	1468 »	Acide 249,4
17.	1275 »	Acide 259,7
18.	1219 »	Acide 313,6
19.	»	Acide 176,4
20.	»	Acide 137,2

PLANTES VÉGÉTANT DANS DES SOLUTIONS INCOMPLÈTES.

1.	1884 »	Acide 196 »
2.	2334 »	Acide 156 »
3.	2713 »	Alcaline 48 »
4.	1820 »	Neutre
5.	2937 »	Acide 156,8
6.	397 »	Acide 343 »

* Ces chiffres sont d'accord avec ceux que j'ai déjà publiés sur le même sujet dans le premier mémoire, page 716; ils sont plus faibles en raison du peu de développement des plantes; mais ils sont suffisamment probants, car ils varient avec le progrès de la végétation (1).

(1) La présence du carbonate de calcium neutralise une partie des acides excrétés.

Si on considère les maïs numérotés de 1 à 8, on constate que la réaction du liquide, primitivement acide à la phénolphthaleïne, tend vers la neutralité. Les solutions $P \times 1/4$ et $P \times 1/2$ renferment en effet de l'azote nitrique et de l'azote ammoniacal en quantités égales; le composé résiduel est le sulfate de soude, qui est neutre; si le liquide tend vers la réaction neutre, c'est que la soude est excrétée en plus grande quantité que l'acide sulfurique; ce dernier est en effet partiellement assimilé; cette interprétation est vraisemblable; je ne soutiendrais pas qu'elle est seule en cause puisqu'il y a aussi du sulfate de magnésium dans la solution. Quoi qu'il en soit, nous assistons là à une traduction expérimentale d'une loi que j'avais énoncée dès le premier mémoire comme corollaire de la fonction excrétrice des racines, page 722.

Cette loi souffre aussi des exceptions. C'est la série NO^3NH^4 , qui nous en offre immédiatement un exemple (plantes n^{os} 13 à 16 inclus). Le nitrate d'ammonium est assimilable sans résidu; malgré cela, la solution nutritive s'acidifie sensiblement. C'est qu'en effet, le nitrate d'ammonium ne conserve pas son état primitif, ainsi que je l'ai déjà dit. L'assimilation de l'azote nitrique et celle de l'azote ammoniacal ne sont pas solidaires. En analysant les liquides résiduels de quatre plantes, végétant dans les solutions pourvues de nitrate d'ammonium et dans la solution $P \times 1/2$, qui renferme aussi de l'azote sous les deux états, j'ai obtenu les résultats suivants (tableau V) :

Tableau V.

		AZOTE		RAPPORT	$\frac{\text{Az. nitr.}}{\text{A. am.}}$
		Ammoniacal. mgr.	Nitrique. mgr.		
Solution $P \times 1/2$	{ 1 }	Azote par litre . . .	31,46	58,86	1,888
	{ 2 }	dans la Solution résiduelle .	9,8	0,0	»
Solution $P \times 1 \text{ NO}^3 \text{ NH}^4$	{ 3 }	Azote total	134,54	479,38	3,56
	{ 4 }	dans la Solution résiduelle .	135,80	481,15	3,54

L'azote ammoniacal et l'azote nitrique sont absorbés à peu près avec la même vitesse dans la solution $P \times 1/2$. Dans la solution pourvue de nitrate d'ammonium, c'est l'azote ammoniacal qui est absorbé plus vite que l'azote nitrique. Voilà pourquoi cette dernière solution s'acidifie.

Les cultures en solution incomplète avaient été réalisées dans un autre dessein. Il s'agissait en effet de mettre en évidence l'exosmose des éléments résiduels dont la plante se débarrasse au cours de la végétation. Elle s'est produite réellement, mais avec une intensité bien moindre que celle que j'avais escomptée. L'eau distillée en particulier ne renferme qu'une quantité négligeable de substances minérales. L'objection que j'ai faite à l'expérience de Walter (premier mémoire) se justifie donc pleinement. Les solutions incomplètes ont soutiré à la plante une plus forte proportion de substances minérales; celles-ci ne sont pas les mêmes dans toutes les solutions; leur élimination suit une règle tout à fait logique lorsqu'on découvre les moyens que la plante met en œuvre pour s'en débarrasser.

S'il s'agit d'un corps résiduel alcalin, ce sont les acides qui font retour à la solution. Dans la solution de nitrate de sodium, on peut caractériser les acides phosphorique, sulfurique et chlorhydrique, ainsi que l'acide malique.

Dans les solutions qui s'acidifient, on trouve au contraire les bases indistinctement.

La plante ne choisit pas; elle élimine à la fois les éléments utiles comme les éléments nuisibles; mais les pertes sont très légères, elles n'atteignent jamais 1 décigramme de matières minérales, en totalité, les bases et les acides libres mis à part.

Ce résultat se conçoit aisément, car une plante qui se développe dans une solution normale ne lui emprunte qu'une somme de matières minérales compatible avec son développement. Comme elle se développe très sensiblement dans les solutions incomplètes, constituées comme celles que j'ai mises en œuvre dans cette expérience, le taux de cendres tombe rapidement au-dessous de la normale; le végétal n'élimine donc que les éléments basiques ou acides que la solution lui fournit en excès, et avec eux une faible portion des éléments utiles qu'elle emploie pour faire baisser l'acidité ou l'alcalinité exagérées de la sève.

Pour observer une exosmose plus active, il aurait fallu employer des solutions plus concentrées afin d'empêcher le développement de la plante.

Mais j'estime que la démonstration de la fonction excrétrice

des racines est suffisamment convaincante telle que je viens de la donner.

Si l'on considère maintenant les augmentations de poids de plantes suivant la nature des solutions incomplètes (V. tableau VIII, p. 671) on constate qu'elles sont beaucoup plus faibles dans les solutions de sulfate et de chlorure d'ammonium. L'identité physiologique de l'acide sulfurique et de l'acide chlorhydrique en excès se trouve ainsi établie par un moyen détourné; si les résultats ne sont pas les mêmes dans les solutions complètes pourvues de carbonate de calcium, c'est parce que la plante tolère dans ses tissus mêmes la présence de fortes doses de chlorure de calcium, comme je l'établirai par la suite.

V

ABSORPTION DES MATIÈRES ORGANIQUES COMPLEXES PAR LES RACINES DU MAÏS.

Les racines absorbent les matières organiques solubles et les végétaux les utilisent au même titre que celles dont ils font la synthèse.

Les sucres, les alcools, les acides aminés ont été employés de préférence pour établir cette propriété des racines, et la faculté que possède la plante de tirer parti de ces aliments carbonés complexes.

Le fait intéressant à établir dans cet ordre d'idées, c'est l'absorption des matières organiques qui se rencontrent dans tous les sols à l'état de substances humiques. J'ai déjà publié le résumé de mes expériences relatives à ce point particulier (1). Depuis, M. Molliard a entrepris la même démonstration sur des radis; les résultats qu'il a obtenus sont de l'ordre des erreurs d'analyse (2). Plus récemment, il a montré que les radis absorbent et assimilent l'acide urique; mais avec ce corps, nous rentrons de nouveau dans la catégorie des matières organiques solubles.

(1) *Comptes rendus*, t. CLII, p. 783.

(2) *Comptes rendus*, t. CLIV, p. 291.

Mes expériences ont porté sur l'amidon à l'état d'empois, l'humus et les peptones.

La matière humique a été extraite d'un terreau bien oxydé, tel qu'on l'emploie pour les cultures de plantes d'ornement en pot. Décalcifié par l'acide chlorhydrique, lavé ensuite avec de l'eau aiguisée d'acide, le terreau était remis en suspension dans l'eau légèrement ammoniacale. On décantait alors le liquide noir et on précipitait la matière humique par l'acide chlorhydrique sans excès; lavée sur un linge, redissoute dans l'ammoniaque, reprécipitée, elle formait finalement une solution colloïdale sans résidu avec une quantité juste suffisante d'ammoniaque pour la ramener à la neutralité.

La matière ainsi obtenue n'est pas entièrement exempte de cendres, pas plus d'ailleurs que l'empois d'amidon, ni la peptone; mais les quantités de matières minérales offertes sous cette forme aux maïs soumis à l'expérience, étaient négligeables en regard des réserves qu'ils avaient préalablement emmagasinées.

Ce qu'il s'agit de montrer, je le répète, c'est l'absorption de ces substances organiques par les racines; il est assez difficile d'établir directement qu'elles sont réellement assimilées, tant que les organes aériens sont exposés à la lumière et à l'air libre. Il aurait fallu placer les plantes sous cloche et les priver de gaz carbonique, pour aboutir sur ce point à une conclusion ferme.

Le maïs ne se prête pas à cette démonstration pour la bonne raison que le but même de l'expérience exige qu'elle se poursuive pendant plusieurs semaines, afin que les résultats ne rentrent pas dans les limites des erreurs d'analyse. Il ne faut pas oublier non plus que ces plantes, ou, mieux, les solutions organiques, doivent être maintenues à l'abri des microbes pendant toute la durée de l'expérience; une atmosphère confinée reste constamment saturée d'humidité, et la plante, comme la cloche, se couvre de buée, surtout pendant la nuit. L'eau d'exsudation est un bon milieu de culture; et comme elle coule le long de la tige, s'infiltre à l'intérieur des gaines, elle conduit directement les moisissures et les microbes dans la solution nutritive, même lorsqu'on prend la précaution de roussir le coton.

Une atmosphère confinée ne peut donc que conduire à un échec.

Je pense d'ailleurs que toute matière organique absorbée est

détruite ou assimilée si la plante la tolère; il est bien téméraire, en effet, d'affirmer qu'un organisme qui crée toutes ses substances en partant du gaz carbonique, de l'ammoniaque, de l'eau, et de quelques éléments minéraux, qui les détruit avec une égale facilité, ne soit pas en mesure de disloquer, d'oxyder ou de réduire celles qu'il rencontre dans la terre. Si l'absorption est possible, l'assimilation est certaine. Je démontrerai d'ailleurs dans les mémoires qui suivront que cette assimilation est réelle; mais je devrai, pour cela, recourir à un moyen indirect.

Pour rendre l'absorption plus active, j'ai employé le procédé qui consiste à soutirer la solution nourricière pour la remplacer par celle que l'on veut soumettre à l'observation. Dans l'expérience actuelle, cette précaution est indispensable, car les matières humiques coagulent en présence des sels de chaux.

D'autres faits d'expérience m'ont prouvé à différentes reprises, que la plante adulte bien pourvue de réserves minérales est un organisme d'une résistance élevée vis-à-vis d'un grand nombre de facteurs que font périr les jeunes plantules. C'est encore une raison qui plaide en faveur de l'adoption de la méthode précédente.

J'ajouterai enfin qu'elle constitue un moyen d'investigation presque infaillible dans ce genre de recherches, car une plante bien développée, pourvue de réserves minérales, est ainsi contrainte à emprunter l'eau de la solution incomplète pour continuer son évolution; l'absorption des substances solubles est donc assurée; celle des composés colloïdaux l'est aussi si leurs micelles ne sont pas trop volumineuses, et surtout si les racines peuvent les désagréger.

Les résultats de l'expérience sont exposés dans le tableau VI.

Dans la colonne 1, j'ai indiqué la nature des solutions nourricières.

Les plantes développées dans les solutions $P \times 1$ proviennent de la même série que celles qui ont servi aux démonstrations précédentes; elles ont été mises en flacon le 23 avril 1910. (Voir le premier mémoire.)

Celles qui ont végété dans les solutions $P \times 1/2$ proviennent d'une série qui a été mise en flacons le 13 mai 1910, c'est-à-dire vingt jours après les premières.

Elles sont plus développées que les plus âgées parce que la

solution $P \times 1/2$ convient mieux à la plante, surtout lorsque l'aliment azoté est le sulfate ou le chlorure d'ammonium.

Les quantités de matières organiques absorbées ne sont donc pas comparables entre elles, car elles dépendent jusqu'à un certain point de la richesse minérale des plantes au moment du remplacement des solutions, car nous savons que les cendres varient sensiblement dans le même sens que la concentration des liqueurs nutritives.

Une expérience parallèle a été faite sur deux maïs du 13 mai, alimentés avec la solution $P 1/2$ pourvue d'azote ammoniacal et nitrique en quantités égales à l'état de sulfate d'ammonium et de nitrate de sodium; on les a placés dans des solutions additionnées respectivement de 5 et 2 p. 100 de saccharose sans aliment azoté.

L'absorption de l'amidon, des peptones et de l'humus est donc possible; dans la nature, les choses se passent de la même manière, avec cette différence que les matières fermentescibles sont rapidement détruites par les microbes; elles ne restent donc pas à la disposition des plantes à l'état où on les introduit dans la terre; mais comme les produits de fermentation consistent surtout en acides organiques et en ammoniacque, la plante les utilise encore sous cette forme, avec les éléments acides ou basiques qu'ils ont empruntés aux composés insolubles de la terre. Les matières organiques apportent donc directement ou indirectement un supplément de carbone à la plante, tout en augmentant la fertilité naturelle de la terre, par la solubilisation des éléments minéraux.

Quant à l'assimilation de l'amidon, de l'humus et des peptones, elle ne résulte pas rigoureusement des chiffres du tableau VI.

La comparaison des poids secs des plantes permet cependant d'affirmer que la matière organique a été assimilée, puisque les maïs placés dans l'eau distillée ont produit moins de matière végétale que tous ceux qui ont reçu par les racines un supplément de carbone. Je pourrais donc m'en tenir à ce résultat et d'autant plus légitimement que l'on n'a jamais invoqué d'autres arguments en faveur de conclusions de ce genre : mais je fournirai, je le répète, des preuves en faveur de l'assimilation, par un moyen détourné.

Tableau VI. — ABSORPTION DES MATIÈRES ORGANIQUES COLLOÏDALES PAR LES RACINES DU MAÏS

PREMIÈRE PARTIE				
N°s d'ordre.	NATURE DES SOLUTIONS NUTRITIVES		MATIÈRES ORGANIQUES par litre en grammes.	POIDS SEC INITIAL des plantes (1) en grammes.
	Solutions nutritives.	Solutions organiques		
1	P X 1 NH ⁴ Cl	Amidon (empois)	1,492	10,055
2	P X 1 NH ⁴ Cl	Peptone (Chapoteaut)	3,842	10,259
3	P X 1/2 NH ⁴ Cl (2)	Peptone + NO ³ NH ⁴ , 0,5 p. 1000	3,829	12,835
4	P X 1 SO ⁴ (NH ⁴) ₂	Humus + NO ³ Na, 0,5 p. 1000	0,866	7,931
5	P X 1/2 SO ⁴ (NH ⁴) ₂	Humus + phosphate de potassium, 0,5 p. 1000	0,682	12,032
6	P X 1/2 NH ⁴ Cl	Eau distillée	0	11,706
7	P X 1/2 SO ⁴ (NH ⁴) ₂	Eau distillée	30	10,974
8	P X 1/2 NH ⁴ Cl	Saccharose	30	10,323
9	P X 1/2 SO ⁴ (NH ⁴) ₂	Saccharose	20	11,265

DEUXIÈME PARTIE

Numéros des plantes (les mêmes que dans la 1^{re} partie).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Poids initial des solutions organiques, en grammes	4 160	3 637	5 171	4 042	4 621	3 877	4 464	4 505	4 221
Poids final des solutions organiques, en grammes	204	881	212	421	607	"	"	"	"
Extrait sec à 100° des solutions restantes par litre, en gr.	43,882	42,484	52,966	4,732	4,096	"	"	26,813	17,568
Matières organiques absorbées, en grammes	7,694	2,926	6,488	2,055	4,026	Neutre	Neutre	"	"
React. des sol. nutritives à la fin de l'exp., en gr. (SO ⁴ H ⁺)	Neutre	0,588	0,980	0,980	Neutre	Neutre	Neutre	"	"
Aspect du liquide	Empoiss	Limpe	Louche	Pré-limpe	Limpe	Limpe	Limpe	Limpe	Limpe
Poids sec des plantes, en grammes	41,310	33,01	48,41	41	50,76	28,80	26,95	40,41	34,700
Durée de séjour dans les solutions organiques, en jours	43	43	43	41	41	54	72	25	25

(1) Ces poids ont été calculés d'après la quantité d'eau évaporée pendant le séjour des plantes dans les solutions organiques, en partant de la quantité correspondante par des plantes de même poids autant que possible, et placées dans des solutions identiques. On sait en effet que le poids d'eau évaporée par les plantes est en rapport direct avec la surface de la plante. On sait en outre que le poids d'eau évaporée par les plantes est en rapport direct avec la surface de la plante. On sait en outre que le poids d'eau évaporée par les plantes est en rapport direct avec la surface de la plante.

(2) Les plantes développées dans les solutions P X 1/2 proviennent de la série du 13 mai 1910, les autres appartenant à la série du 23 avril 1910.

Je dois donner maintenant quelques renseignements sur l'aspect des plantes soumises à ces épreuves. Celles qui végètent dans les solutions amyliacées, ou humiques, ne trahissent rien de particulier dans l'aspect des organes aériens ni des racines; elles sont tout à fait normales, comme d'ailleurs celles qui se développent dans l'eau distillée.

Il n'en est plus de même de celles qui ont été placées dans les solutions sucrées ou peptonées.

Dès le premier jour, les maïs alimentés avec du sucre redressent leurs feuilles et plus particulièrement les feuilles terminales; en même temps le limbe s'enroule en gouttière, comme pour éviter la lumière.

Dans le milieu peptoné, c'est le phénomène inverse qui se produit; les feuilles perdent leur turgescence et leur élasticité; elles pendent le long des tiges comme si elles donnaient des signes de dépérissement; ce phénomène est remarquablement prononcé chez le n° 3; le moindre choc casse la nervure médiane.

Les racines du n° 3 produisent des ramifications abondantes qui se développent surtout dans l'atmosphère du flacon laissée libre par l'abaissement du niveau du liquide. Les extrémités plongent sur une profondeur uniforme de 2 à 3 centimètres et s'arrêtent toutes dans un même plan, qui se déplace avec le niveau du liquide.

Ce caractère aussi montre bien que l'absorption des peptones s'effectue réellement, car si les racines n'empruntaient que de l'eau à la solution, on n'observerait rien d'anormal dans l'économie de la plante.

VI

RÉPARTITION DES SUBSTANCES MINÉRALES

DANS LES PLANTES ALIMENTÉES PAR DES SOLUTIONS ORGANIQUES.

L'étude des cendres des divers organes des plantes alimentées par des solutions organiques, va nous révéler quelques faits qui, placés en regard de ceux que nous connaissons déjà, ne sont pas dépourvus d'intérêt. Ils ressortent des chiffres du tableau VII, dans lequel les mêmes numéros désignent les

mêmes plantes que celles du tableau VI, 1^{re} et 2^e partie; les chiffres correspondant à la plante 5 manquent.

Tableau VII.

NOS des PLANTES	CENDRES P. 100 PARTIES DE POIDS SEC			ALCALINITÉ EN SOUDE POUR 100 PARTIES DE CENDRES		
	Tiges.	Feuilles.	Racines.	Tiges.	Feuilles.	Racines.
1	4,4	7,53	2,23	7,73	14,07	18,87
2	1,01	9,63	4,55	26,57	8,33	13,28
3	3,14	4,82	7,39	15,85	15,60	33,58
4	2,61	8,38	8,00	13,48	9,16	4,73
6	3,55	9,44	3,81	10,12	3,07	12,21
7	3,39	10,02	3,12	12,32	2,58	13,33
8	1,13	4,55	2,05	23,90	17,77	20,51
9	4,55	7,84	5,29	15,45	13,53	17,12

On voit que les tiges et les racines se sont comportées encore comme des organes de réserves minérales qui se sont vidés au profit des feuilles; celles-ci conservent une richesse élevée en cendres; il y a cependant des exceptions peu nombreuses il est vrai, mais significatives :

Ce sont les n^{os} 3 et 8 qui ne suivent pas la règle; les taux de cendres dans les feuilles sont respectivement 4,82 et 4,55. Le n^o 8 est la plante qui présentait ce port érigé avec les feuilles enroulées, comme pour se protéger contre les radiations lumineuses. L'absorption du saccharose a atteint le chiffre de 26,83 grammes, quantité suffisante pour rendre superflue la synthèse chlorophyllienne; on peut donc admettre que cette fonction a été vraisemblablement atténuée; ce n'est pas la première fois que cette conclusion a été formulée (1).

Le n^o 3, est ce même maïs qui a absorbé une grande quantité de peptone, c'est-à-dire de matières organiques azotées toutes préparées; ce n'est pas à proprement parler la synthèse chlorophyllienne qui a été supprimée chez cette plante, mais une fonction très importante aussi, celle qui assure l'élaboration des matières azotées aux dépens du sucre et de l'azote minéral.

(1) P. MAZÉ et A. PERRIER, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904.

Les conséquences se traduisent dans les deux cas par un abaissement sensible du taux des cendres.

Il est donc légitime de déduire de l'ensemble des observations concernant la richesse minérale des feuilles, que la constance relative du taux des cendres est liée aux fonctions de création et d'élaboration des matières organiques qui ont leur siège dans ces organes.

VII

LOI DU MINIMUM ET LOI DES RAPPORTS PHYSIOLOGIQUES.

Les chiffres du tableau II suggèrent une observation intéressante.

Si on calcule le rapport du poids gagné par chaque plante pendant son séjour dans la solution incomplète au poids initial calculé comme je l'ai indiqué, on constate que l'avantage reste à l'eau distillée.

Les composés qui entrent dans la constitution des diverses solutions incomplètes exercent donc sur le développement du maïs un effet retardateur. On ne peut pas attribuer ce résultat à un excès de concentration, puisque chacun des éléments a été offert à la dose que la plante tolère très bien dans la solution complète.

Si on veut bien considérer l'ensemble des réserves minérales formées par celles que la plante a emmagasinées et par l'élément en solution qui est aussi à sa disposition, et appliquer à ce système *la loi du minimum*, on est conduit à prévoir la constance du rapport R (tableau VIII, dernière colonne).

Les faits ne justifient pas cette déduction; c'est donc la loi du minimum qui se trouve en défaut.

La contradiction se justifierait si elle n'existait que chez les plantes qui végètent dans les solutions de nitrate de sodium, de sulfate et de chlorure d'ammonium par l'influence nuisible des éléments résiduels — NaOH , SO_4H^2 , HCl — sur la végétation; mais elle ne s'expliquerait plus pour le n° 1 puisque le nitrate d'ammonium est assimilable sans résidu, ni pour le n° 6 puisque le phosphate remplit la même condition.

Ce résultat dépend donc d'une cause plus générale qu'il s'agit de découvrir.

Si on compare les conditions dans lesquelles les n^{os} 1 et 4 ont évolué, on relève entre elles deux différences. La première est une différence de poids en faveur du n^o 1, qui est par conséquent pourvu de réserves plus abondantes, condition susceptible de fournir un poids plus élevé de matière végétale.

La seconde réside dans ce fait que le n^o 4 est alimenté simplement en eau. C'est donc le nitrate d'ammonium qui place le n^o 1 en état d'infériorité.

Sa présence a rompu l'équilibre des proportions d'éléments minéraux qui conviennent le mieux au maïs. En d'autres termes, ce résultat montre que la plante, qui exige pour se développer un nombre déterminé d'éléments minéraux, donne un rendement maximum lorsque ces éléments présentent entre eux des rapports de concentration convenables.

Ce sont ces rapports de concentration les plus favorables à la végétation, calculés en partant de l'azote par exemple, que j'appellerai *rapports physiologiques*, et la règle qu'ils définissent, *la loi des rapports physiologiques*.

Tableau VIII.

SOLUTIONS incomplètes.	N ^{os} d'ordre des plantes.	L'AU évaporée dans la solution nourrière, en gr.	POIDS SEC acquis dans la solution nourrière, en gr.	POIDS SEC final en gr.	POIDS gagné dans la solution incomplète, en gr.	RAPPORT $\frac{\text{Poids vég.}}{\text{Poids initial}}$
NO ₃ NH ₄ , 0,5 p. 1000.	1	1 470,5	13,976	40,10	26,224	1,87
SO ₄ (NH ₄) ₂ , 0,5 p. 1000.	2	969	7,751	45,79	8,039	1,03
Nitrate NaOH, 1 p. 1000	3	1 025	7,947	27,38	49,433	2,44
Eau distillée	4	4 136	40,084	39,65	29,566	2,94
NH ₄ Cl, 0,3 p. 1000.	5	7 31	7,315	13,36	6,045	0,82
Phosphate de K neutre. 1 p. 1000.	6	4 438	42,002	33,015	21,013	1,75

Il est évident que les réserves minérales des n^{os} 1 et 4 remplissent ces conditions, puisque c'est la plante elle-même qui les a réglées en puisant dans la solution nourricière les éléments qui lui sont nécessaires et seulement ceux-là, puisque cette solution ne renferme que des éléments indispensables.

Le nitrate d'ammonium est venu détruire cette harmonie ; le calcul établit que les doses d'azote disponible pour les n^{os} 1 et 4 sont entre elles comme 4 : 1.

Il s'agit maintenant de vérifier ces déductions, car une seule série d'expérience, c'est bien peu pour étayer des conclusions aussi importantes. On en voit facilement les conséquences théoriques d'abord : soit par exemple deux solutions nutritives A1 et A4, identiques, mais de concentration 1 et 4.

Préparons les trois milieux suivants :

$$A1, A1 + P4, A4,$$

où P₄ représente le phosphore par exemple, seul élément de la solution A₄ qui soit porté à la même concentration que dans la solution A₄.

Si les conclusions relatives à l'existence d'une loi des rapports physiologiques sont justes, les plantes placées dans la solution A1 + P4 se développeront moins bien que celles des solutions A1 et A4.

Remarquons que la loi du minimum nous enseigne que les plantes de la solution A1 + P4 atteindront dans le même temps un poids au moins aussi élevé que celui que donneront celles de A1, puisque le rendement dépend uniquement de l'élément qui existe en moindre quantité par rapport aux besoins de la plante, en admettant, bien entendu, que la concentration 4 soit tolérée par la plante.

Voyons ce que dit l'expérience. Elle a été faite de la façon suivante :

On a préparé trois solutions A1/4, A₄, A1,5 de concentration 1/4, 1 et 1,5 ; la solution 1 avait la composition suivante :

Nitrate de sodium	1	»
Phosphate de potassium neutre à la phénolphthaléine	1	»
Sulfate de magnésium	0,2	
Sulfate ferreux	0,1	
Chlorure de manganèse	0,025	
Silicate de potassium	0,025	
Chlorure de zinc	0,025	
Carbonate de calcium	2	»
Eau distillée	1000	»

Dans ces trois solutions, on a fait varier le phosphate de potassium de façon à constituer cinq milieux nutritifs formant le système suivant où Po désigne le phosphate de potassium :

1. A 1/4, 2. A 1/4 + Po1, 3. A 1, 4. A1 + Po 1,5, 5. A 1,5.

Le milieu 2 n'est autre que le milieu 1, dans lequel Po est à la même concentration que dans 3. Le milieu 4 est le même que 3 avec Po, à la concentration qu'il possède dans 5.

Les résultats de l'expérience ont été fixés au moyen de la photographie (Pl. XII); je n'ai pas évalué les poids respectifs des plantes parce que l'expérience n'a pas été poussée jusqu'au bout; les différences eussent été plus sensibles encore si j'avais entretenu les solutions de façon à dépasser la phase de la fécondation; je me suis contenté de poser les bases d'une méthode de vérification d'une loi qui est d'une importance pratique capitale; j'aurai l'occasion d'y revenir.

Elle ne se vérifiera pas toujours d'une manière aussi nette pour tous les éléments de la solution; j'ai fait un essai parallèle en faisant varier de la même façon le nitrate de sodium; mais les différences ne se sont pas maintenues parce que la plante emmagasine de grandes quantités de nitrate.

J'aurais pu constater aussi que les plantes se développent également bien dans les solutions 1 et 2 par exemple; mais au lieu de conclure dans le sens indiqué par la loi du minimum, j'en aurais déduit que l'élément variable ne remplit pas les conditions exigées par la loi des rapports physiologiques, et conclu à la nécessité d'augmenter sa concentration dans A 1/4.

L'expérience pouvait aussi bien me placer en présence d'un résultat inverse; je m'en serais autorisé à conclure encore à la nécessité de corriger ma solution en augmentant la dose de l'élément qui m'aurait fourni un pareil résultat, car, il ne faut pas l'oublier, je ne suis pas encore en mesure d'affirmer que la composition que j'ai arrêtée est rigoureusement la meilleure, bien qu'elle m'ait permis de faire fructifier régulièrement le maïs.

VIII

VÉRIFICATION DE LA LOI DES RAPPORTS PHYSIOLOGIQUES
SUR DES CULTURES D'*Aspergillus niger*.

Quand on utilise comme matériel de démonstration une plante comme le maïs cultivé en milieu aseptique, il faut disposer de nombreuses années et user d'une grande patience. Mais la loi des rapports physiologiques s'applique aussi bien aux végétaux inférieurs.

J'ai donc utilisé les données que Raulin nous a laissées sur l'*Aspergillus niger* pour gagner du temps, en même temps que pour étendre aux microbes les résultats observés avec le maïs.

J'ai fixé d'abord les limites de concentration saline que l'*Aspergillus* peut supporter sans trop de gêne lorsqu'il est cultivé sur des solutions de concentrations multiples de celle du liquide Raulin.

Le sucre et l'acidité tartrique seuls restent constants et de même valeur que dans la concentration 1 qui est celle de Raulin.

Le tableau IX donne les résultats comparatifs de cette expérience préliminaire, portant sur des cultures de quatre jours développées à la température de 30 degrés.

Tableau IX.

Concentration des solutions par rapport à celle de Raulin qui est représentée par 1.	{	1/4	1/2	1	2	4	8	16
Poids du mycélium récolté en grammes.		0,473	0,737	1,094	1,037	0,960	0,842	0,872

La concentration 1/4 est manifestement trop faible pour être utilisée dans ce genre de démonstration. Considérons donc les concentrations extrêmes 1/2, 1, 16, et portons dans 1/2 ou 1 la concentration de l'élément azote à 16. Si la loi se vérifie, les milieux 1/2 + 16 Az et 1 + 16 Az donneront un poids de mycélium inférieur à celui qu'on récoltera sur les milieux de concentration 1/2, 1 et 16. Les résultats sont consignés dans le tableau X.

Tableau X.

EXPÉRIENCES	DURÉE des cultures en jours.	CONCENTRATION des milieux.	POIDS du mycélium en grammes.
I	3	1/2	0,466
	3	1/2 + 16 Az	0,217
	3	16	0,723
II	4	1/2	0,646
	4	1/2 + 16 Az	0,481
	4	16	0,830
III	3	1/2	0,475
	3	1/2 + 16 Az	0,316
	3	16	0,991
IV	3	1	0,758
	3	1 + 16 Az	0,386
	3	16	0,972
V	4	1	0,905
	4	1 + 16 Az	0,495
	4	16	1,109

Ces chiffres sont assez probants par eux-mêmes ; ils infirment la *loi du minimum* et obéissent à la *loi des rapports physiologiques*. Ils ne suggèrent qu'une seule remarque : la liqueur de concentration 16 donne un rendement supérieur à celle de Raulin. Cela tient d'abord à ce que le mycélium est plus riche en cendres et ensuite à l'entraînement que le champignon a subi, car les semences utilisées pour le liquide de concentration 16 étaient empruntées à des cultures successives réalisées sur le même milieu.

Si on exécute la même démonstration en faisant varier le phosphate de potassium, les résultats ne sont pas aussi tranchés ; on peut, en effet, quadrupler la concentration de phosphate de potassium dans le liquide Raulin sans observer ni un abaissement ni une augmentation sensible du poids du mycélium. Cela prouve que l'*Aspergillus* tolère des doses très élevées de phosphate de potassium.

Un grand nombre de végétaux inférieurs, algues et champignons, présentent de telles particularités.

On les voit envahir couramment soit des solutions d'acides organiques concentrées, soit même des solutions de substances minérales, surtout de nitrates, de sulfates et de phosphates ; c'est ainsi que le sulfate de magnésium à 40 p. 100 se peuple à la lumière d'algues monocellulaires.

Ces tolérances exceptionnelles pour quelques éléments nutritifs laissent évidemment une grande latitude dans le choix de la concentration physiologique concernant ces éléments; c'est le cas du phosphate de potassium vis-à-vis de l'*Aspergillus niger*.

Si l'on examinait les exigences des diverses espèces végétales dans leurs relations avec la loi des rapports physiologiques, on constaterait facilement que chaque espèce réclame des conditions spéciales.

Le liquide Raulin convient à un grand nombre d'espèces de champignons; sa réaction acide, sa composition minérale, sa richesse saccharine permettent le développement des *Oïdium*, *Penicillium*, *Mucor*, *Botrytis*, *Verticillium*, *Racodium*, *Eurotiopsis*, etc.; si l'*Aspergillus* parvient à y supplanter toutes les espèces concurrentes, c'est parce que ce milieu réunit toutes les conditions requises par ce champignon.

La solution que j'ai adoptée pour la culture du maïs remplit également ces conditions; mais je n'ose pas affirmer qu'elle jouerait le même rôle vis-à-vis des autres graminées; je suis certain que les légumineuses n'y trouvent pas les rapports de concentration les plus favorables bien qu'elle contienne vraisemblablement tous les éléments qui leur sont utiles.

On est conduit ainsi à montrer que la loi des rapports physiologiques justifie pour une bonne part la nécessité des assolements. J'ai donné d'autres arguments en faveur de l'alternance des cultures au cours de ce travail, et comme ces diverses conclusions deviennent solidaires lorsqu'il s'agit d'envisager la pratique agricole, je me permettrai de les grouper ici en en faisant un court résumé, sous la rubrique : Conclusions générales, en entendant par là qu'elles se rapportent à l'ensemble des fonctions étudiées dans le premier et le deuxième mémoire, les conclusions spéciales ayant été résumées à la fin de chaque chapitre.

IX

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

La loi des rapports physiologiques permet de prévoir que la présence d'un élément utile quelconque en excès par rapport aux autres est toujours nuisible; non seulement cet excédent est perdu, mais il provoque un abaissement de rendement qui peut atteindre un chiffre élevé.

Cette influence ne s'exerce plus si l'élément en question est insoluble; un grand nombre d'engrais chimiques s'insolubilisent dès qu'ils sont incorporés à la terre; les propriétés absorbantes du sol diminuent ainsi les risques d'un usage immodéré d'engrais chimiques; mais ces risques demeurent entiers lorsqu'on a recours à des nitrates, à des chlorures et même à quelques sulfates.

Je l'ai dit, chaque culture a ses exigences spéciales, chaque terre ses besoins particuliers en engrais solubles; et on conçoit qu'il ne s'agit pas de les satisfaire largement pour être bien sûr de ne pas se tromper par défaut. Il n'y a qu'une dose qui corresponde aux conditions les plus favorables à une culture donnée.

L'analyse chimique est tout à fait impuissante en face de cette situation; c'est là une vérité que l'empirisme a découverte depuis longtemps. Un praticien expérimenté et observateur ne se fie qu'à ses propres résultats, et il sait que dans sa ferme telle parcelle exige de préférence telle dose d'engrais alors que les indications de l'analyse chimique lui conseillent des mesures diamétralement opposées.

Une longue observation et une connaissance empirique solide de la nature de ses sols, lui ont appris à appliquer rigoureusement la loi des rapports physiologiques.

Si l'on envisage d'autre part les éléments qui forment la terre arable, on peut affirmer que les sols calcaires placent les végétaux dans une situation désavantageuse. Le calcaire, soluble dans l'eau chargée d'acide carbonique, trouble en effet le libre jeu de la loi des rapports physiologiques.

Les sols les plus productifs sont donc ceux qui ne renferment

qu'un mélange convenable de sable et d'argile, composés insolubles, plus une légère réserve d'humus et un peu de calcaire; ce sont, précisément, ces terres qui produisent les meilleures récoltes de blé et de betterave.

Les sols arables qui résultent de la désagrégation sur place des roches granitiques satisfont à ces conditions lorsqu'on leur donne une légère réserve de calcaire. La fertilité de la zone littorale de la Bretagne est un exemple frappant de la valeur culturale des terrains amendés d'origine granitique.

L'humus employé en excès joue le même rôle que le calcaire. A l'époque où on n'utilisait que les fumures organiques, on avait l'habitude, dans certaines régions, de porter le fumier dans les champs, où on le disposait en grands tas en attendant le moment de son emploi. Sur l'emplacement de ces tas, le blé poussait d'une façon luxuriante; sa couleur foncée tranchait sur le reste de l'emblavure, qu'il dominait dès le mois de mai, de 20 à 30 centimètres de hauteur. Mais il ne tardait pas à verser, et quand, par hasard, il se tenait droit, les épis vides de grains se dressaient rigides comme des tiges de roseaux desséchés. C'était l'excès de matières humiques qui était cause de tout ce mal, et l'analogie qu'offre avec ce blé improductif le maïs n° 3 du tableau VI prouve que la matière organique était absorbée en excès par rapport aux substances minérales.

L'humus colmate les éléments du sol, et les soustrait au contact direct des racines.

Les maraîchers sont exposés aux mêmes inconvénients; mais comme leur but est souvent de produire des plantes à réserves charnues et molles, les conséquences ne se traduisent pas pour eux de la même façon que pour les cultivateurs.

Le calcaire agit de même vis-à-vis des éléments fertilisants du sol; et il peut rendre inefficace les plus fortes réserves d'engrais insolubles, tels que les phosphates. La plante absorbe ainsi un excès de chaux; mais elle n'est pas entièrement désarmée en face de cette situation. Elle peut réagir par ses excréctions radiculaires.

On peut caractériser les plantes calcicoles en disant qu'elles possèdent la propriété d'excréter des acides organiques qui dissolvent d'abord le calcaire et ensuite les éléments insolubles mis à découvert par l'action corrosive des excréctions; une autre

propriété complète cette caractéristique, c'est la grande tolérance de ces végétaux pour la chaux qu'ils absorbent.

Les acides minéraux et les bases solubles comme la soude qui figurent parmi les produits d'élimination qui s'échappent par les racines, jouent aussi le rôle de dissolvants.

On conçoit donc que les engrais minéraux soient utiles à la fois, dans certains cas, par la quantité d'éléments fertilisants qu'ils mettent à la disposition de la plante, et par les résidus inutilisables qui sont expulsés par les racines.

On a même le droit d'ajouter qu'un sel soluble qui ne peut pas être considéré comme un engrais, agit favorablement sur les récoltes, en permettant aux racines d'intervenir plus énergiquement par leurs excrétions, sur les éléments insolubles.

Supposons que l'on répande du sel marin sur un sol quelconque portant une culture en voie de développement. Les racines absorbent immédiatement ce sel ; il est partiellement dédoublé dans les tissus de la plante ; les acides organiques se combinent à la soude en libérant une petite quantité d'acide chlorhydrique ; les uns et les autres reviennent vers les racines, qui les utilisent comme agents de dissolution à l'endroit même où l'absorption est la plus active, car ils suivent la sève descendante jusqu'aux extrémités végétatives.

Le sel marin peut produire un effet favorable en agissant directement sur les éléments fertilisants du sol ; son influence est sûrement efficace lorsqu'il intervient par les composés que la plante en tire : l'acide chlorhydrique et le carbonate de sodium. Mais il ne faut pas oublier qu'il peut troubler aussi les rapports physiologiques entre les divers éléments fertilisants du sol, et provoquer, par ce moyen, un abaissement de récolte, si bien que l'usage de tels produits constitue une pratique dangereuse.

En restant sur le terrain purement théorique, on peut donc affirmer que tout composé soluble ou susceptible de donner naissance à un corps soluble, introduit dans la terre, a nécessairement une répercussion sur le rendement des récoltes ; s'il est incorporé à une dose modérée, tolérable pour la plante, le résultat peut être favorable, ou défavorable, suivant la

composition du sol ou l'espèce végétale sur laquelle on le fait agir.

C'est l'histoire de la plupart des engrais catalytiques qui se multiplient en ce moment comme par enchantement.

Il ne faut pas oublier qu'un élément indispensable à la plante, même insoluble par nature, produit toujours un résultat favorable s'il n'est pas suffisamment abondant par rapport aux autres sels nutritifs. Cette conclusion résulte clairement de la propriété que possède la plante d'agir sur les substances insolubles par ses excréctions radiculaires acides ou alcalines. Elle sera démontrée de la façon la plus nette lorsque j'exposerai l'étude des chloroses végétales.

Je dois maintenant aborder un côté plus ardu de la question des excréctions radiculaires : on sait que les cultures de légumineuses ne peuvent réussir sur un même terrain qu'à des intervalles relativement espacés.

On explique ce fait d'observation par la sécrétion d'une substance toxique qui persiste dans la terre pendant plusieurs années. Cette substance de nature organique, nécessairement soluble puisqu'elle est éliminée par les racines, est donc fixée par le sol, où elle résiste aux différents agents de combustion chimique et microbiologique.

Si l'on considère les divers groupes de substances abandonnées par les végétaux, on peut affirmer qu'aucune d'elles ne peut résister aux diverses causes de destruction auxquelles elles sont soumises ; quand on prétend que les légumineuses ne peuvent pas se maintenir ou se succéder sur un même terrain dans les mêmes conditions que les autres cultures d'un assolement, on ne tient peut-être pas suffisamment compte de la méthode d'exploitation à laquelle on les soumet.

La durée de la culture, les coupes annuelles répétées tendent à épuiser la réserve disponible de quelques éléments indispensables à la plante. Cette interprétation a aussi ses partisans, et c'est la bonne, vraisemblablement.

Le soufre figure parmi ces éléments ; on connaît l'influence des sulfatages sur les cultures de trèfle et de luzerne ; on sait que le superphosphate en couverture favorise l'invasion des herbages par le trèfle blanc et le fait apparaître là où il fait

défaut. [Le] superphosphate renferme en effet du sulfate de calcium.

Le soufre n'est pas le seul élément qui se raréfie à l'excès dans un champ de trèfle ou une luzernière; d'autres peuvent subir le même sort. On pourra les connaître le jour où l'on aura établi la liste des éléments de cette nature et fixé les proportions qui conviennent le mieux aux différentes légumineuses. C'est un travail qui ne peut être entrepris que dans les laboratoires.

LÉGENDE DE LA PLANCHE XII

Plante n° 1 : Solution A $\frac{1}{4}$.

Plante n° 2 : Solution A $\frac{1}{4}$ + Po1.

Plante n° 3 : Solution A 1.

Plante n° 4 : Solution A 1 + Po1,5.

Plante n° 5 : Solution A 1,5.

LÉSIONS DES ORGANES A SÉCRÉTION INTERNE DANS L'INTOXICATION VERMINEUSE

par le Dr S. PHILLIPS BEDSON.

(Travail du laboratoire de M. Weinberg, à l'Institut Pasteur.)

Les recherches poursuivies depuis quelque temps par un grand nombre d'expérimentateurs ont mis en évidence les fonctions importantes qui sont dévolues dans l'économie aux organes à sécrétion interne. Bien que leur rôle ne soit pas encore complètement connu, il est cependant indiscutable que la plupart de ces organes réagissent au cours des intoxications, et que certains d'entre eux, comme la capsule surrénale, par exemple, possèdent des propriétés antitoxiques.

Ce travail, fait sur le conseil de M. Weinberg, a eu pour but : 1° de rechercher si les organes à sécrétion interne réagissent à l'intoxication vermineuse, et 2° de comparer les lésions obtenues avec celles qui ont été observées, soit dans les intoxications infectieuses, soit dans les intoxications par des produits chimiques en général.

Pomella a déjà noté, au cours de ses recherches sur les téniotoxines, des lésions des capsules surrénales. D'autres auteurs ont noté également une congestion plus ou moins marquée de cet organe chez les animaux de laboratoire infectés avec les différents extraits de parasites intestinaux. Mais nous n'avons trouvé nulle part d'étude systématique de tous les organes à sécrétion interne au cours d'une intoxication causée par une toxine vermineuse quelconque.

Nous avons étudié parallèlement l'état des deux capsules surrénales, du corps thyroïde, de l'hypophyse, du pancréas, de l'ovaire et des testicules.

Nos expériences ont porté sur le cobaye. Des lots d'animaux ont été injectés, soit avec le liquide péri-entérique de l'*Ascaris megalocephala* du cheval, soit avec les extraits des différentes espèces de Ténia (*Tænia plicata* et *Tænia perfoliata* du cheval,

Tænia saginata de l'homme). Nous nous assurons, avant l'injection, de la stérilité du liquide périentérique. Quant aux téniotoxines, nous ne nous en servions qu'après filtration sur bougie Berkefeld.

I. — INTOXICATION VERMINEUSE AIGUE

A. — LÉSIONS DES CAPSULES SURRÉNALES.

De tous les organes à sécrétion interne, c'est dans la capsule surrénale que nous avons trouvé les lésions les plus importantes, et cela quel que fût le produit vermineux ayant servi à l'expérience.

Nous avons essayé de provoquer chez le cobaye des lésions aiguës par l'injection intraveineuse de 2 cent. cubes de toxine ascaridienne (liquide périentérique stérile d'*Ascaris megalocephala*). Tous nos animaux (de 300 grammes environ) sont morts rapidement, en deux à dix minutes; à leur autopsie, nous n'avons rien trouvé de particulier. L'examen histologique n'a pas relevé non plus de lésions appréciables.

Il n'en est pas de même pour les cobayes ayant reçu dans la veine 3 cent. cubes de téniotoxine. Ces animaux mouraient en douze à vingt-quatre heures; leurs capsules surrénales, ainsi d'ailleurs que tous les autres organes, étaient fortement congestionnées. On notait une congestion de tout l'organe, accompagnée de foyers hémorragiques localisés surtout dans la couche fasciculée et spongieuse (fig. 4).

A un faible grossissement, on constate que la veine corticale est énormément dilatée, remplie de sang, et que la couche réticulée et surtout la partie interne de la couche fasciculée se présentent sous la forme d'une dentelle. Cet aspect est dû à la dilatation extrême des capillaires intravasculaires de la couche fasciculée. Dans quelques endroits, on trouve dans la même zone fasciculée des petits foyers d'hémorragie locale dissociant sur place trois ou quatre trabécules de la zone fasciculée. On trouve aussi quelques petits foyers hémorragiques dans la zone glomérulaire, mais en général la congestion intense et les lésions hémorragiques sont localisées dans la moitié interne de l'organe.

À un fort grossissement, on est frappé par l'aspect particulier de la zone spongieuse qui est devenue presque foncée. Cet état est dû à la disparition des lipoides.

Déjà chez les animaux morts douze heures après l'infection,

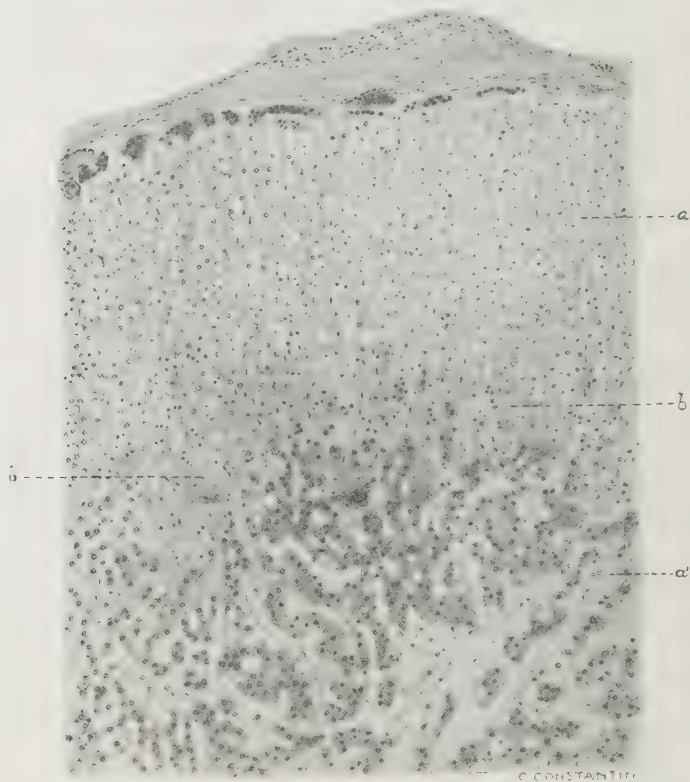


FIG. 1. — *Intoxication vermineuse aiguë*. Capsule surrénale d'un cobaye mort quinze à vingt heures après l'injection intraveineuse de 3 cent. cubes de ténio toxine (extrait aqueux de *Tœnia plicata*). Grossissement : 70.

Cette coupe montre une congestion intense de tout l'organe. On voit en *a* et *a'* une ectasie considérable des capillaires de couche spongieuse et réticulée. En *b*, la rupture de capillaires a amené de nombreux foyers hémorragiques qui ont dissocié la partie interne de la zone fasciculée.

les cellules de la couche spongieuse sont beaucoup moins riches que normalement en graisse labile, laquelle se présente dans ce cas sous forme de fines gouttelettes.

Lorsque l'on sacrifie l'animal vingt-quatre heures après l'injection intraveineuse de ténio toxine, on constate que les cellules

spongieuses sont devenues presque toutes opaques et ne renferment plus du tout de lipoides.

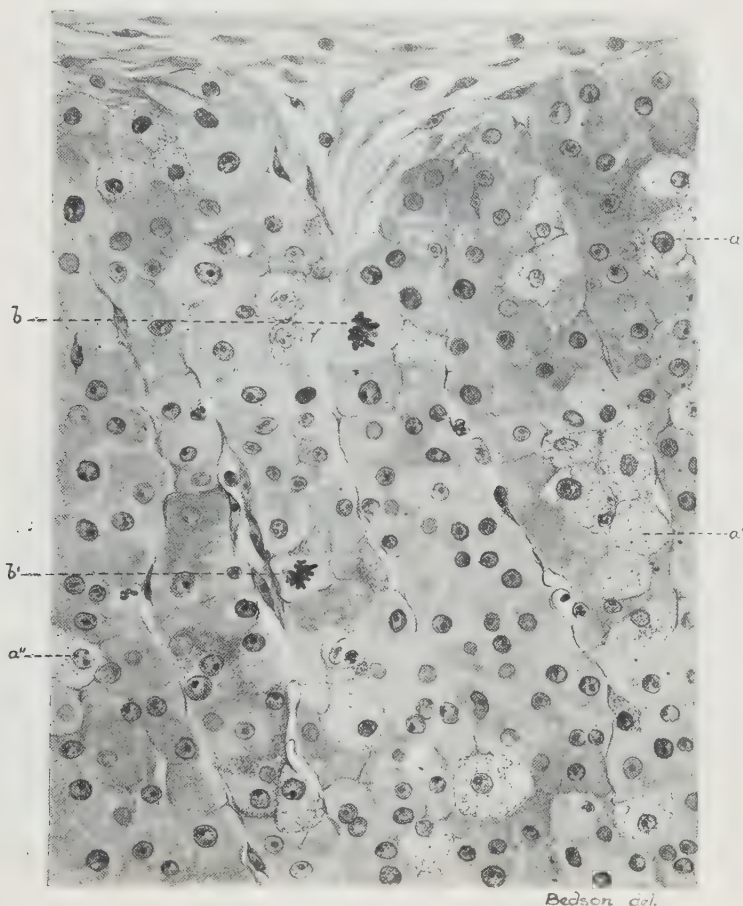


FIG. 2. — *Intoxication vermineuse aiguë*. Capsule surrénale d'un cobaye sacrifié vingt-quatre heures après l'injection intraveineuse de 3 cent. cubes de ténio toxine (*Tænia plicata*). Oculaire 3. Objectif 7 (Leitz).

La préparation n'intéresse que la zone spongieuse. Presque toutes les cellules de cette zone sont devenues sombres, ayant perdu leurs lipoides. Les cellules spongieuses normales *a*, *a'*, *a''*, tranchent, par leur aspect clair, sur le fond gris du reste de la préparation. Elles sont rares et disséminées d'une façon irrégulière. On voit en *b*, *b'* deux cellules de la couche spongieuse en mitose.

Ces lésions sont accompagnées d'une multiplication anormale des cellules de la couche corticale. On trouve en effet beau-

coup de ces cellules en voie de karyokinèse, comme on peut le voir sur la figure 2.

Les cellules en division sont nombreuses, on en rencontre 7 ou 8 par coupe. Il est intéressant à noter qu'on retrouve éga-

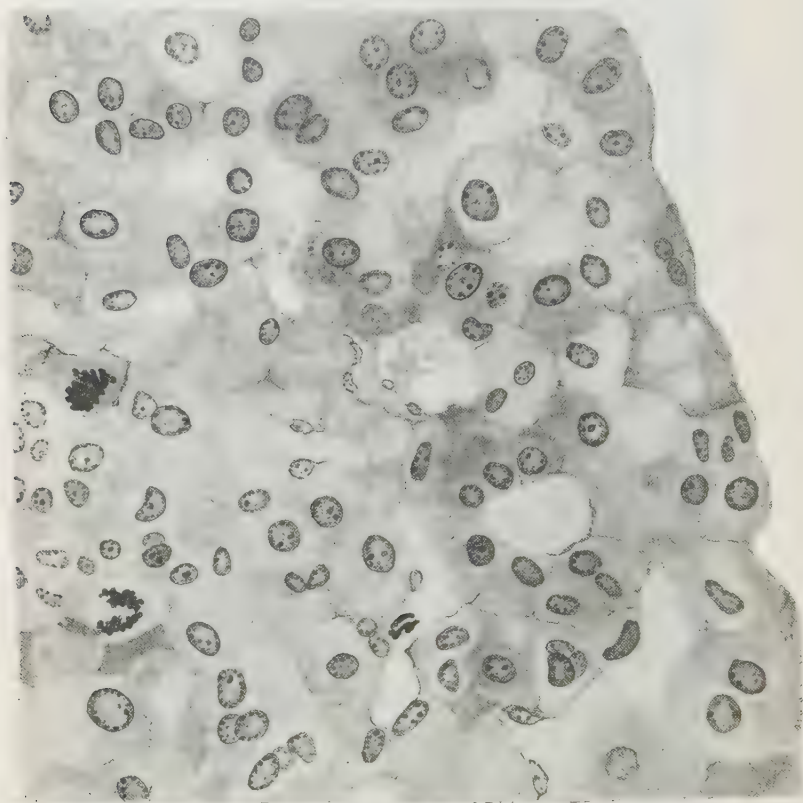


FIG. 3. — *Intoxication vermineuse aiguë*. Même capsule surrénale que précédemment. Oculaire 3. Objectif 1/12 (Leitz).

Le dessin montre une partie de la couche médullaire dans laquelle se trouvent deux cellules glandulaires en mitose.

lement ces mitoses, bien que moins abondantes, au niveau de la zone médullaire (fig. 3).

On sait que les phénomènes de la multiplication cellulaire ont été observés au niveau de la glande surrénale au cours de la grossesse. Dans notre cas, l'interprétation erronée du phéno-

mène est évitée par ce fait que nous avons trouvé les mêmes lésions aussi bien chez les cobayes mâles que chez les femelles. Il est évident que cette multiplication des cellules surrénales est un moyen de défense de la glande vis-à-vis des produits toxiques résorbés qui compromettent les fonctions normales d'une partie de la glande. On constate, en effet, non seulement une disparition des lipoides dans la plupart des spongiocytes, mais aussi une destruction sur place des cellules glandulaires caractérisée surtout par la chromatolyse. Dans certaines cellules, la membrane nucléaire a disparu et la chromatine a diffusé dans le protoplasma.

Quelquefois on constate, à côté des lésions que nous venons de décrire, une infiltration de leucocytes polynucléaires parmi lesquels on trouve surtout des éosinophiles. Les leucocytes, nombreux dans les capillaires, traversent la paroi vasculaire pour aller souvent se loger entre les cellules de la couche fasciculée.

B. — CORPS THYROÏDE.

Des lésions beaucoup moins importantes ont été trouvées au niveau du corps thyroïde douze à vingt-quatre heures après l'injection de ténio toxine (fig. 3).

Sur les coupes, on constate une ectasie vasculaire étendue à toute la glande, mais sans foyers hémorragiques. Les vaisseaux montrent une polynucléose, surtout une éosinophilie. On peut trouver aussi, dans certains vésicules, une légère desquamation des cellules thyroïdiennes.

C. — L'HYPOPHYSE.

Nous avons examiné l'hypophyse de 4 cobayes ayant reçu 3 cent. cubes de ténio toxine en injection intraveineuse. Trois cobayes ont été sacrifiés au bout de vingt-quatre heures, le quatrième est mort quinze à vingt heures après l'injection. C'est seulement chez ce dernier cobaye que les lésions de l'hypophyse sont très marquées. On y trouve, en effet, à côté d'une légère ectasie des vaisseaux sanguins, des lésions cellulaires très importantes. Le protoplasma d'un grand nombre de cellules est

devenu très vacuolaire, tandis que les noyaux ont subi une dégénérescence pycnotique. Dans chaque champ microscopique on trouve au moins autant de cellules à noyaux pycnotiques que de cellules à noyau normal. Les noyaux sont ratatinés, plus petits, et, colorés par l'hématéine ou l'hématoxyline ferrique, sont d'un bleu noir uniforme. Même à un fort grossissement, on ne trouve pas dans ces noyaux de granulations libres de chromatine.

Nous n'avons pas retrouvé de lésions aussi importantes dans les trois autres cas où l'hypophyse n'a présenté qu'une congestion assez marquée. Il nous est cependant arrivé une fois de rencontrer une cellule en division mitotique dans le lobe glandulaire de l'hypophyse. Comme ce cas se rapporte à un cobaye âgé (de 600 grammes environ), il est possible que la présence même d'un tout petit nombre de cellules en karyokinèse soit en rapport avec les lésions des cellules hypophysaires, qu'il est difficile de mettre en évidence par la technique employée actuellement.

Nous n'avons rien trouvé d'anormal dans les coupes d'ovaires, ni dans celles de testicules.

Il n'en est pas de même pour le pancréas, dans lequel on trouve toujours une ectasie vasculaire accompagnée de foyers hémorragiques sous-capsulaires.

Quelquefois ces derniers arrivent à dissocier complètement quelques acini glandulaires. On trouve également une polynucléose vasculaire à prédominance éosinophile.

Nous n'avons jamais trouvé d'infiltration inflammatoire dans l'épaisseur du pancréas, dans l'intoxication aiguë avec les extraits de ténias.

En résumé, la toxine ascaridienne tue trop rapidement le cobaye pour provoquer des lésions quelconques au niveau des organes à sécrétion interne. Par contre, ces derniers montrent presque constamment, bien qu'à des degrés différents, des lésions très nettes après une seule injection d'une dose massive de téniotoxine.

Ce sont les capsules surrénales, comme nous l'avons dit plus haut, qui présentent les lésions les plus importantes, puisque, douze à vingt-quatre heures après l'injection de la téniotoxine, la plupart des cellules spongieuses ne montrent plus de gout-

telettes de lipoides. L'organe répare ces lésions par la prolifération des cellules glandulaires. La caractéristique des lésions de la capsule surrénale est qu'elles sont constantes. En général, elles ne sont accompagnées que de la congestion des autres organes à sécrétion interne.

Lorsque les lésions de la capsule surrénale sont très intenses, on peut trouver également des lésions au niveau de l'hypophyse (pycnose, dégénérescence cellulaire ou mitoses). Mais cette coïncidence n'est pas constante.

11. — INTOXICATION VERMINEUSE CHRONIQUE

A. — CAPSULE SURRÉNALE.

Pour provoquer une intoxication subaiguë ou chronique, nous avons pratiqué chez le cobaye des injections quotidiennes de liquide péri-entérique de l'ascaride du cheval.

Nos animaux ont été partagés en trois lots. Chaque cobaye du premier lot recevait journallement sous la peau 1/2 cent. cube d'une dilution de toxine ascaridienne à 1/50, ceux du deuxième lot 1/2 cent. cube d'une dilution à 1/5, enfin les cobayes du troisième lot étaient injectés avec 1 cent. cube de la même dilution (1/5). Nous sacrifions toutes les semaines un cobaye de chaque série.

Tout d'abord, nous avons constaté que les cobayes ne supportent pas tous de la même façon les injections de toxines vermineuses. A ce point de vue, on peut les diviser en deux groupes. Les individus du premier groupe conservent un bon état général, tandis que ceux du second maigrissent et dépérissent petit à petit. Cette perte de poids est en général proportionnelle à la durée de l'expérience. Nos animaux (330 à 450 grammes) ont perdu de 50 à 130 grammes en l'espace de deux à quatre semaines.

A l'autopsie, on constate une congestion parfois intense des capsules surrénales. On trouve quelquefois, à côté de l'ectasie vasculaire, de petits foyers hémorragiques disséminés d'une façon irrégulière dans les différentes zones de la couche corticale. Quant aux lésions, elles diffèrent, suivant la façon dont l'animal a supporté l'intoxication.

Chez les animaux qui n'ont pas perdu de poids, la couche spongieuse n'a pas diminué d'épaisseur. Dans certains cas, on trouve même une hypertrophie indiscutable de cette zone aux dépens de la zone fasciculée. Exceptionnellement, on peut constater tout près de la couche glomérulaire un léger clivage des trabécules de la zone fasciculée, qu'on peut considérer comme un début d'une involution nodulaire. Quelquefois aussi, la couche réticulée présente une superpigmentation très marquée.

Lorsqu'on examine les coupes de ces capsules surrénales à un fort grossissement, on retrouve certaines lésions que nous avons décrites dans l'intoxication aiguë. Certaines cellules sont en division karyokinétique. Cependant, on ne trouve guère plus de deux cellules en division par coupe examinée. La chromatolyse, par contre, est plus prononcée dans l'intoxication chronique que dans l'intoxication aiguë.

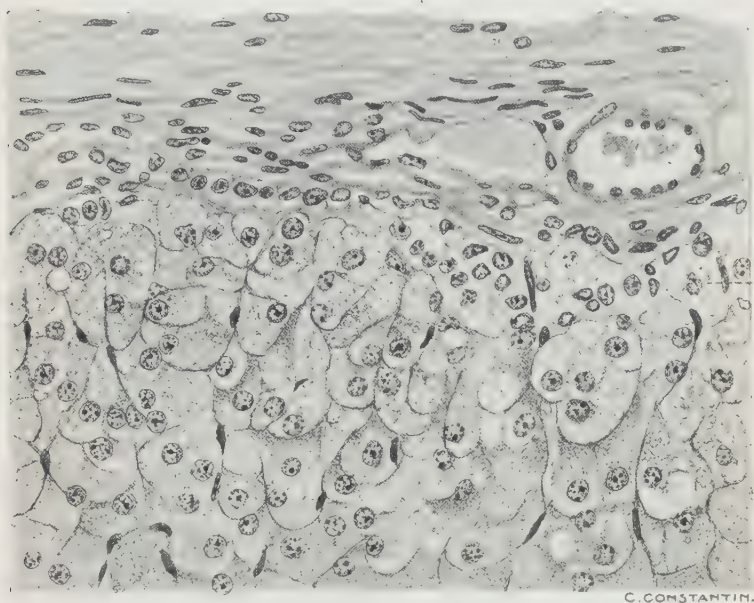
L'étude des cellules de la zone spongieuse permet également de se rendre compte de la régénération des cellules glandulaires de cette région. Nous avons déjà vu que presque toutes les cellules spongieuses perdent leurs substances lipoides dès le lendemain de la première injection. Lorsque l'on examine les glandes des animaux ayant subi un certain nombre d'injections, on voit apparaître dans la cellule spongieuse une série de fines gouttelettes lipoides (poussière de lipoides) qui, petit à petit, augmentent de dimension et finalement arrivent au stade de gouttes normales. Quelquefois la glande surrénale réagit tellement bien, que non seulement toutes les cellules de la zone spongieuse recouvrent leur fonction normale, mais que l'on constate également une transformation spongioplastique très nette de la partie externe de la zone fasciculée.

On trouve en même temps au niveau de la couche réticulée une fonte exagérée de cellules qui se désagrègent; leurs noyaux tombent dans les capillaires voisins.

Lorsqu'on continue les injections pendant quatre à cinq semaines, on peut observer un début de sclérose au niveau de la couche médullaire de la glande.

Quand l'animal supporte mal les injections, les lésions de ses capsules surrénales diffèrent notablement de celles que nous venons de décrire. La différence porte surtout sur l'état de la

couche spongieuse bien mise en évidence sur la figure 4. On y voit que de toute la zone spongieuse, deux ou quelquefois trois assises seulement de cellules ont conservé leur aspect clair dû à la présence de grosses gouttes de substances lipoides. Le reste de la zone est sombre; on trouve encore quelques cellules



C. CONSTANTIN.

FIG. 4. — *Intoxication vermineuse chronique.* Capsule surrénale d'un cobaye ayant subi pendant deux semaines des injections sous-cutanées quotidiennes de 1 cent. cube d'une dilution au 1/5 de toxine ascaridienne (liquide péri-entérique d'*Ascaris megaloccephala*). Grossissement : 380.

Il s'agit de capsule surrénale en hypofonction provenant d'un cobaye qui supportait mal les injections. La couche spongieuse est réduite à deux ou trois assises cellulaires. Les cellules spongieuses sont claires (a) seulement tout à fait à la périphérie de l'organe. Les autres cellules de la zone spongieuse sont tout à fait sombres ou à peine clairsemées de fines vacuoles qui correspondent à la poussière lipode.

claires par-ci par-là, dans l'espace occupé par l'ancienne zone spongieuse, mais ces cellules sont rares.

On ne rencontre pas ici de cellules en mitose; par contre, la chromatolyse est très fréquente. La couche réticulée est très pauvre en pigment.

Ces constatations histologiques montrent d'une façon très

évidente que, si l'animal supporte bien la résorption de substances vermineuses, c'est que ses capsules surrénales ont bien réagi à la première atteinte de toxine par la régénération des cellules spongieuses dont le nombre est devenu finalement plus considérable qu'avant l'intoxication. Par contre, chez les animaux qui supportent mal les injections, la glande surrénale réagit mal, elle est en hypofonction.

Nous avons également provoqué une intoxication chronique chez le cobaye par les injections de ténitoxine. Comme pour la première série d'expériences, nos animaux étaient divisés en trois lots.

Chaque cobaye du premier lot recevait une injection quotidienne sous-cutanée de $\frac{1}{2}$ cent. cube d'une dilution à $\frac{1}{50}$; ceux du deuxième lot, $\frac{1}{2}$ cent. cube d'une dilution à $\frac{1}{5}$; ceux du troisième, 1 cent. cube de la toxine dilué également à $\frac{1}{5}$.

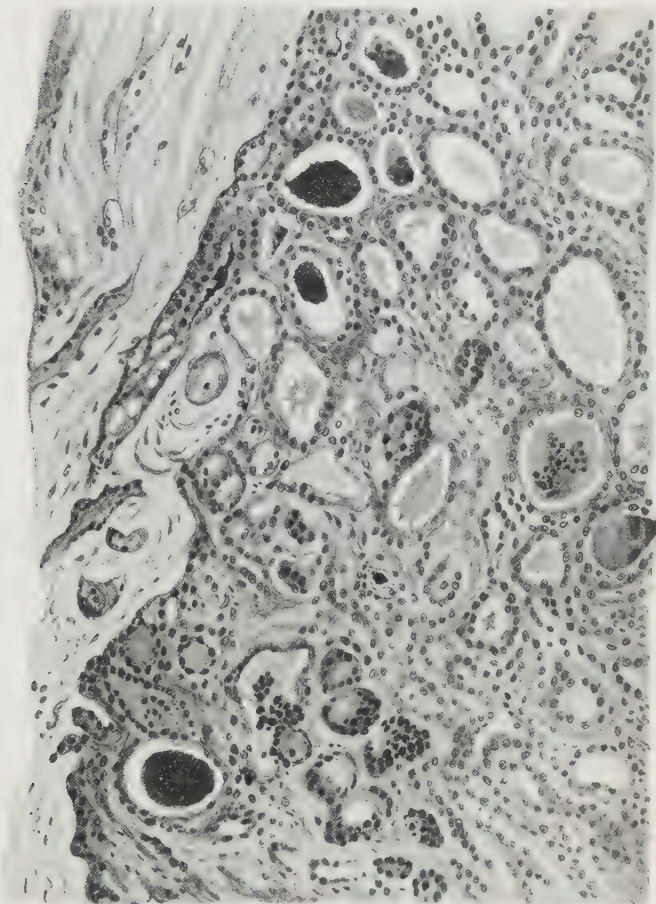
Les lésions que nous avons observées chez les cobayes de cette nouvelle série d'expériences sont absolument les mêmes que dans l'intoxication ascaridienne. Nous croyons inutile d'y revenir.

AUTRES ORGANES. — Des lésions importantes ont été constatées dans le corps thyroïde. Déjà, dans l'intoxication subaiguë, on trouve très souvent, à côté de la congestion de l'organe et de l'ectasie vasculaire, une desquamation épithéliale très nette. Cette desquamation n'a lieu d'ordinaire que dans un lot de vésicules, le plus souvent situées vers la périphérie de l'organe. Quelquefois ce phénomène est si marqué que les cellules desquamées arrivent à combler entièrement la vésicule (fig. 5).

Lorsqu'on examine des coupes de corps thyroïdes provenant de cobayes ayant subi des injections pendant trois à cinq semaines, on est frappé par l'intensité des lésions. La coupe est parcourue par de grosses travées conjonctives qui divisent l'organe en une multitude de lobes irréguliers.

La plupart des vésicules qui se trouvent dans l'intérieur de chacun de ses lobes sont en voie d'atrophie évidente. Elles sont affaissées ; les cellules qui les tapissent sont ratatinées et ne sécrètent pas de substances colloïdes. On trouve aussi des vésicules à parois aplaties dans les travées conjonctives. Très

souvent, les vésicules sont complètement vides de matière colloïde. D'autre part, la substance colloïde devient basophile et



Bouygues, 1917, 361

FIG. 5. — *Intoxication vermineuse: subaiguë.* Corps thyroïde d'un cobaye ayant subi pendant une semaine des injections quotidiennes de toxine ascaridienne (1 cent. cube d'une dilution au 1/5 de liquide péri-entérique d'*Ascaris megalocephala*). Oculaire 3. Objectif 3 (Leitz).

Beaucoup de vésicules thyroïdiennes montrent une desquamation de leurs cellules, certaines d'entre elles sont vides de substance colloïde, d'autres enfin n'en renferment qu'une petite quantité.

prend une teinte bleuâtre après coloration par l'hématéine; ce qui indiquerait, d'après certains auteurs (Lévi et Rothschild), une diminution de la quantité d'iode.

Il faut interpréter avec prudence cette sclérose considérable que nous avons constatée dans l'intoxication chronique du cobaye par les produits vermineux. Il résulte, en effet, de notre expérience personnelle, que bon nombre de cobayes peuvent présenter spontanément des lésions assez étendues du corps thyroïde. Ainsi, sur nos dix cobayes témoins, ayant à peu près l'âge des cobayes ayant servi à nos expériences et provenant du même élevage, quatre fois nous avons retrouvé des lésions de la thyroïde; deux fois les lésions étaient peu marquées; dans les deux autres cas, il y avait une légère sclérose.

Nous croyons, cependant, pouvoir rattacher les lésions observées par nous à l'action de la toxine vermineuse, car nous les avons retrouvées seize fois sur vingt et un cobayes intoxiqués chroniquement. D'autre part, nous n'avons jamais constaté chez le cobaye normal de lésions aussi étendues et d'une intensité aussi grande que chez les cobayes en expérience.

Nous avons trouvé fort peu de lésions dans l'hypophyse. Dans un cas, cependant, nous avons observé une cellule glandulaire en karyokinèse, chez un cobaye ayant été injecté pendant une semaine. La multiplication cellulaire a été très discrète; il est donc impossible de la rattacher avec certitude à l'action de la toxine (fig. 6).

Dans tous les autres organes, ce n'est guère qu'au niveau du pancréas qu'on trouve quelques modifications; et encore ces lésions représentent plutôt la réparation des lésions aiguës. Nous avons déjà dit plus haut que le pancréas est souvent le siège, dans l'intoxication aiguë et subaiguë, de plusieurs petits foyers hémorragiques disséminés dans tout l'organe. Lorsque l'animal survit à l'intoxication aiguë, ces foyers hémorragiques s'organisent; les globules rouges se désagrègent, forment sur place du pigment dont une partie est englobée par les macrophages, une autre infiltre une plaque de sclérose qui s'est formée à la place de l'ancien placard apoplectique. En dehors de ces placards de sclérose et quelquefois d'une ectasie plus ou moins intense, qu'on retrouve d'ailleurs dans tous les organes, il est impossible de percevoir la moindre lésion ni dans les acini glandulaires, ni dans l'intérieur des îlots de Langerhans.

Si maintenant nous voulons considérer l'ensemble des lésions

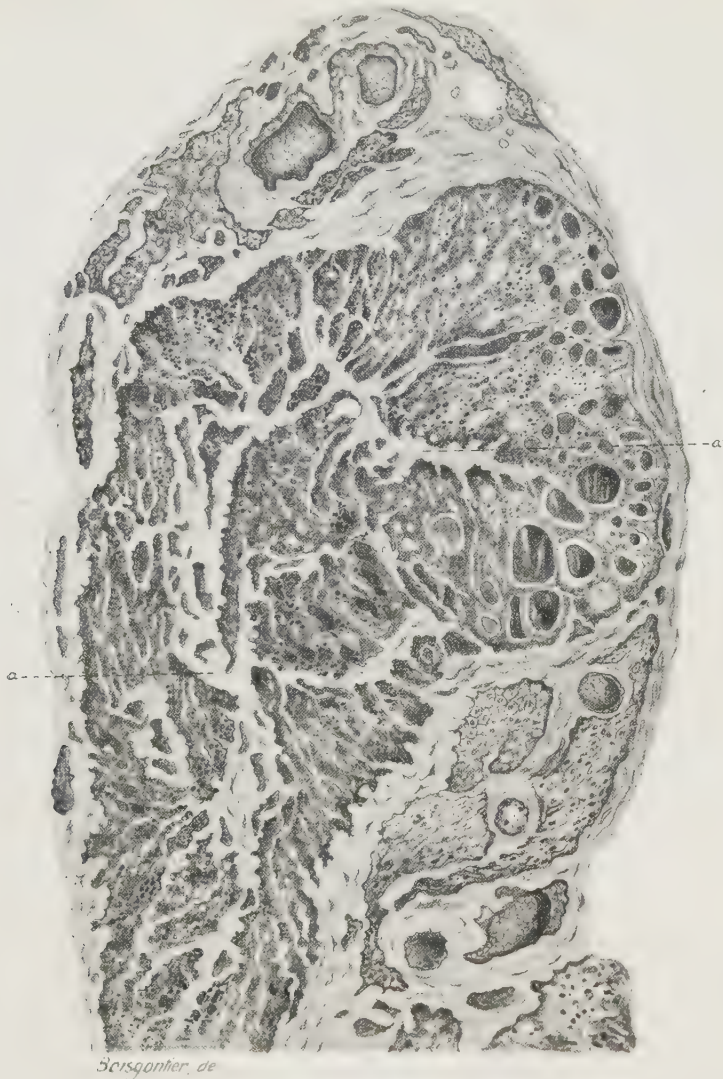


FIG. 6. — *Intoxication vermineuse chronique*. Corps thyroïde d'un cobaye ayant reçu pendant trois semaines des injections quotidiennes de 1 cent. cube d'une dilution à 1/5 de ténioxine (*Tænia plicata*). Oculaire 3. Objectif 3 (Leitz).

La coupe est parcourue par de nombreuses travées conjonctives *a*, *a'* de nature inflammatoire qui divisent le corps thyroïde en une série de lobes irréguliers. Les vésicules sont aplaties et, pour la plupart, vides de substance colloïde.

des organes à sécrétion interne dans les différentes intoxications vermineuses, nous sommes frappés de l'analogie qu'elles présentent avec les modifications signalées par les auteurs, soit dans l'intoxication microbienne, soit au cours des empoisonnements par des produits chimiques.

Malheureusement, il existe fort peu de travaux, comme celui de Schmiergeld ou de Hallion, où les auteurs ont examiné systématiquement l'état des organes à sécrétion interne au cours d'une intoxication quelconque. En général, les auteurs se sont contentés d'étudier soit la capsule surrénale, soit l'hypophyse, soit enfin la thyroïde.

On peut cependant conclure de ce qui a été publié que, de tous les organes à sécrétion interne, c'est la capsule surrénale qui présente les lésions les plus importantes. C'est justement aussi le cas dans l'intoxication vermineuse. Cette analogie s'étend à tous les modes de réaction de cet organe.

Ainsi, on trouve toujours dans l'intoxication vermineuse aiguë une congestion plus ou moins intense, souvent suivie d'apoplexie hémorragique, comme l'avaient constaté plusieurs savants, dans les infections spontanées ainsi que dans les intoxications expérimentales (Roux et Yersin : diphtérie; Oppenheim et Lœper : diphtérie, pneumonie, fièvre typhoïde; Tcherventzow : peste bubonique; Bernard et Bigart, Oppenheim et Lœper : intoxication par produits chimiques).

La disparition presque complète des lipoides de la couche spongieuse, qui prend un aspect sombre et que nous avons constatée déjà vingt-quatre heures après l'injection de ténio-toxine, a été notée par Tixier et Troisier dans la scarlatine.

La karyokinèse des cellules de la couche corticale et en partie des cellules médullaires, qui indique une réparation de la glande ayant subi une intoxication aiguë, a été signalée dans la rage par Nicolas et Bonnamour, par Bernard et Bigart, Oppenheim et Lœper dans l'intoxication métallique. Il est vrai que dernièrement Pirone n'a pas retrouvé de mitoses dans les capsules rabiques, mais cette observation confirme seulement les faits observés par nous et qui se rapportent à la sensibilité inégale des différents animaux à la toxine.

Deux faits dominant la réaction de la capsule surrénale à l'intoxication vermineuse chronique : tantôt la capsule surré-

nale supporte très bien l'intoxication et arrive même à hypertrophier sa couche spongieuse; tantôt, au contraire, elle succombe dans la lutte et réduit d'une façon considérable le nombre d'assises de ses cellules spongieuses.

Cette hyperfonction, ou hypofonction, de la capsule surrénale a été également observée par quelques auteurs chez les différents individus au cours d'une intoxication de même nature. Bernard et Bigart ont constaté le même fait dans l'intoxication expérimentale par produits métalliques; Aubertin, dans l'intoxication alcoolique.

D'autre part, l'hyperfonction surrénale a été notée par plusieurs auteurs (Chirié, Beaujard : éclampsie, néphrite chronique et néphrite gravidique; Guerrini, Bardier et Bonne, dans le surmenage; Hallion, dans l'ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse ou de surrénale).

Par contre, une hypofonction a été observée dans l'intoxication alcoolique chronique chez l'homme (Schmiergeld).

Les lésions de la glande thyroïde rencontrées dans l'intoxication vermineuse sont également comparables à celles qui ont été constatées dans les différentes intoxications, surtout dans l'intoxication alcoolique (Schmiergeld et de Quirvain), la scarlatine (Tixier et Troisier).

Dans les cas chroniques, on trouve dans toutes ces intoxications des lésions de sclérose. Par contre, les lésions subaiguës sont surtout caractérisées par une desquamation des cellules thyroïdiennes, par une insuffisance de sécrétion de matières colloïdes et par quelques modifications des cellules ou de la substance colloïde.

Nous n'insistons pas sur les lésions qu'on trouve dans les autres organes à sécrétion interne. Elles sont presque aussi rares dans l'intoxication vermineuse que dans les infections microbiennes et les empoisonnements par les médicaments et autres produits chimiques nuisibles à l'organisme.

CONCLUSIONS.

1° De tous les organes à sécrétion interne, c'est la capsule surrénale qui présente les lésions les plus importantes au cours de l'intoxication vermineuse aiguë ou chronique. Le

corps thyroïde réagit également, mais surtout dans l'intoxication subaiguë et chronique. Les autres glandes à sécrétion interne (hypophyse, pancréas, ovaire et testicule) ne présentent en général que fort peu de lésions.

2° L'importance des lésions de la capsule surrénale et du corps thyroïde est plutôt en rapport avec le nombre d'injections et la durée de l'intoxication qu'avec la quantité de toxine injectée.

3° Les lésions sont absolument les mêmes, que le produit vermineux provienne d'*Ascarides* ou d'une espèce quelconque de *Ténias*.

4° La réaction de l'animal en expérience à la toxine vermineuse est individuelle; dans certains cas, la capsule surrénale se remet rapidement de la première atteinte (première injection de toxine) et présente même, au bout de quelque temps, des signes évidents d'une hyperfonction. Par contre, dans d'autres cas, la capsule surrénale lutte difficilement contre l'action de la toxine et reste en hypofonction.

Quant au corps thyroïde, il réagit en général fort peu à l'intoxication aiguë; on y trouve généralement des lésions de sclérose très étendues après quelques semaines d'intoxication.

5° Les organes à sécrétion interne réagissent à l'action de toxines vermineuses de la même façon que vis-à-vis de toxines microbiennes ou de produits chimiques nuisibles.

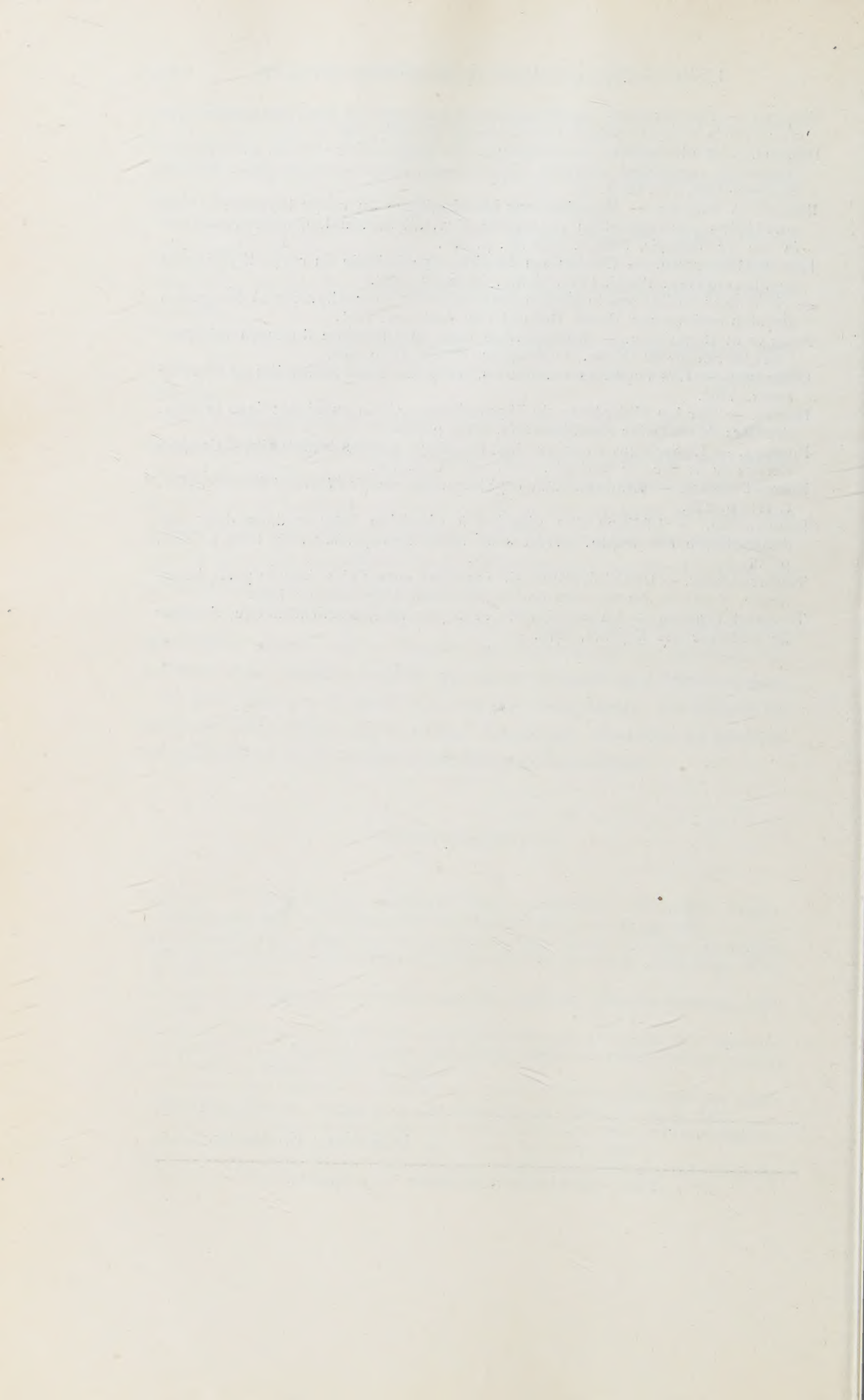
BIBLIOGRAPHIE

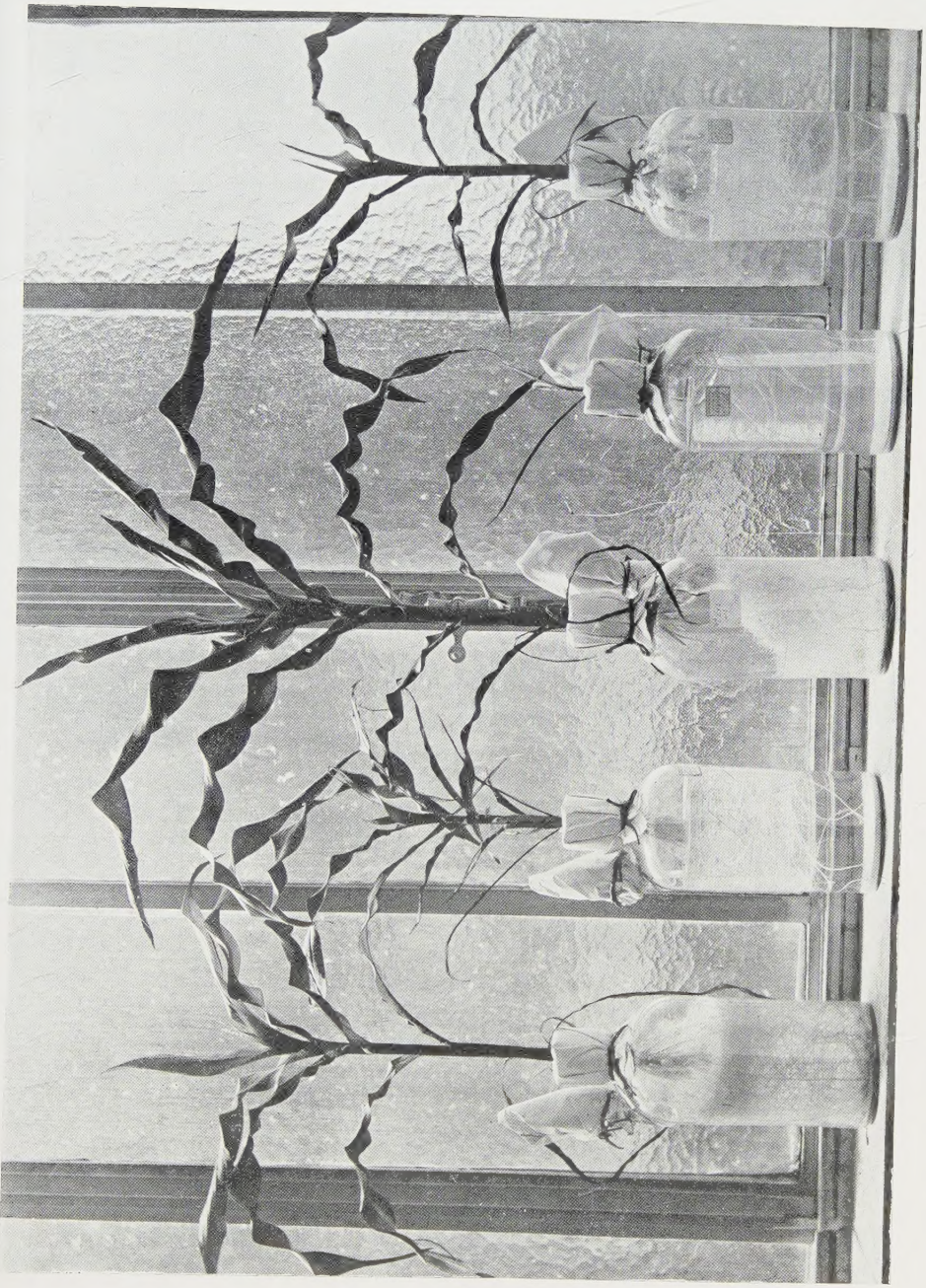
- AUBERTIN. — Hypertrophie surrénale dans l'alcoolisme chronique expérimental. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1907, vol. II, p. 270.
- BARDIER et BONNE. — Modifications produites dans la structure des surrénales par la tétanisation des muscles. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1903, p. 355.
- BEAUJARD. — Les lésions surrénales dans les néphrites. *Semaine médicale*, 1907, p. 230.
- BERNARD et BIGART. — Sur les réactions histologiques générales des capsules surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1902, p. 1219.
- Lésions des glandes surrénales au cours de l'intoxication biliaire expérimentale. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906, vol. II, p. 410.
- Etude anatomo-pathologique des surrénales dans quelques intoxications expérimentales. *Journ. de phys. et de path. générale*, 1902.
- CHIRIÉ. — Les capsules surrénales dans l'éclampsie puerpérale et la néphrite gravidique. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. I, p. 799.

- GUERRINI. — Sur les fines modifications de structure de quelques organes au cours de la fatigue. *Archives italiennes de Biologie*, 1908, p. 161.
- HALLION. — Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par l'ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908, vol. II, p. 5.
- HALLION et ALQUIER. — Modifications histologiques du corps thyroïde et des surrénales par l'ingestion prolongée d'extrait surrénal. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 966.
- LÉVI et ROTHSCHILD. — Etudes sur la physio-pathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse. Paris, Doin et fils, éditeurs, 1908.
- Nouvelles études sur la physio-pathologie du corps thyroïde et des autres glandes endocrines. Paris, Doin et fils, éditeurs, 1911.
- NICOLAS et BONNAMOUR. — Karyokinèse dans la surrénale du lapin rabique. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1905, t. II, p. 213.
- OPPENHEIM. — Les capsules surrénales, leurs fonctions antitoxiques. *Thèse de Paris*, 1902.
- PIRONE. — Sur les altérations de l'hypophyse et de la surrénale dans la rage. *Archives de médecine expérimentale*, 1911, p. 127.
- POMELLA. — Lésions provoquées chez le cobaye par les ténio toxines. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1912, vol. II, p. 445.
- ROUX et YERSIN. — Etudes sur la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, t. III, p. 273.
- SCHMIERGELD. — Lésions des glandes à sécrétion interne dans deux cas d'alcoolisme chronique. *Archives de médecine expérimentale*, 1909, t. XXI, p. 75.
- TCHERVETZOFF. — Des altérations de capsules surrénales dans la peste bubonique. *Archives des Sciences biologiques*, Saint-Petersbourg, 1906.
- TIXIER et TROISIER. — La surrénalite et la pancréatite scarlatineuse. *Archives de médecine des Enfants*, 1912.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette.





1 2 3 4

